1115

PARIS MÉDICAL

CV

PARIS MÉDICAL

PARIS MÉDICAL paraît tous les samedis (depuis le 1er décembre 1910). Les abonnements partent du 1er de chaque mois
Paris, France et Colonies : 60 francs (frais de poste actuels inclus). En cas d'augmentation des frais de poste, cette augmentation sera réclamée aux abonnés.
Belgique et Luxembourg (frais de poste compris) : **90 francs français.**
TARIF n° 1. — Pays accordant à la France un tarif postal réduit : Albanie, Allemagne, Argentine, Autriche, Brésil, Bulgarie, Canada, Chili, Colombie, Costa-Rica, Cuba, Dominicaine (Rép.), Égypte, Équateur, Espagne, Esthonie, Éthiopie, Finlande, Grèce, Guatémala, Haïti, Hedjaz, Hollande, Honduras, Hongrie, Lettonie, Libéria, Lithuanie, Mexique, Nicaragua, Panama, Paraguay, Perse, Pologne, Portugal, Roumanie, San Salvador, Serbie, Siam, Suisse, Tchécoslovaquie, Terre-Neuve, Turquie, Union de l'Afrique du Sud, U. R. S. S., Uruguay, Vatican (États du), Vénézuéla :
110 francs français ou l'équivalent **en dollars**, en **livres sterling** ou en **francs suisses.**
TARIF n° 2. — Pays n'accordant à la France aucune réduction sur les tarifs postaux : Tous les pays autres que ceux mentionnés pour le tarif n° 1 : **140 francs français** ou l'équivalent en **dollars**, en **livres sterling** ou en **francs suisses.**
Adresser le **montant des abonnements à la librairie J.-B. BAILLIÈRE et FILS, 19, rue Hautefeuille, à Paris.** On peut s'abonner chez tous les libraires et à tous les bureaux de poste.
Le premier numéro de chaque mois, consacré à une branche de la médecine (Prix : 3 fr. 50).
Le troisième numéro de chaque mois, consacré à une branche de la médecine (Prix : 3 fr.).
Tous les autres numéros (Prix : 1 fr. le numéro. Franco : 1 fr. 50).

ORDRE DE PUBLICATION DES NUMÉROS SPÉCIAUX POUR 1938.

1er Janvier.... — Tuberculose (direction de LEREBOULLET).
15 Janvier.... — Dermatologie (direction de MILIAN).
29 Janvier.... — Obstétrique (direction de SCHWARTZ).
5 Février ... — Radiologie (direction de DOGNON).
19 Février ... — Maladies de l'appareil respiratoire (direction de JEAN LEREBOULLET).
5 Mars ..... — Syphiligraphie (direction de MILIAN).
19 Mars ..... — Cancer (direction de LAVEDAN).
2 Avril..... — Gastro-entérologie (direction de CARNOT).
16 Avril..... — Eaux minérales, climatologie, physiothérapie (direction de RATHERY).
7 Mai ...... — Maladies du cœur et des vaisseaux (direction de HARVIER).
21 Mai ...... — Maladies du foie et du pancréas (direction de CARNOT).
4 Juin ..... — Maladies infectieuses (direction de DOPTER).
18 Juin ..... — Pathologie ostéo-articulaire et chirurgie infantile (direction de MOUCHET).
2 Juillet..... — Maladies de la nutrition, endocrinologie (direction de RATHERY).
16 Juillet..... — Psychiatrie (direction de BAUDOUIN).
3 Septembre. — Ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie, stomatologie (direction de GRÉGOIRE).
17 Septembre. — Médicaments et pharmacologie (direction de TIFFENEAU).
1er Octobre... — Maladies nerveuses (direction de BAUDOUIN).
15 Octobre... — Maladies des voies urinaires (direction de GRÉGOIRE et RATHERY).
5 Novembre. — Maladies des enfants (direction de LEREBOULLET).
19 Novembre. — Médecine sociale (direction de BALTHAZARD).
3 Décembre. — Thérapeutique (direction de HARVIER).
17 Décembre. — Gynécologie et obstétrique (direction de SCHWARTZ).

Il nous reste encore quelques années, de **1911 à 1937**, au prix de **70 francs** chaque.
(15 % en sus pour le port.)

Imp. CRÉTÉ. — CORBEIL.

PARIS MÉDICAL

LA SEMAINE DU CLINICIEN

Fondateur : A. GILBERT





111502

1937

Partie Médicale

CV

J.-B. BAILLIÈRE ET FILS, Éditeurs

19, RUE HAUTEFEUILLE, PARIS

TABLE ALPHABÉTIQUE

(Partie Médicale, tome CV)

Juillet 1937 à Décembre 1937

LES THÉRAPEUTIQUES NOUVELLES

CLINIQUE THERAPEUTIQUE DE LA PITIÉ

Publiées sous la direction de M. le professeur RATHERY

Collection nouvelle de volumes in-8 de 50 à 80 pages environ

Les Régimes chlorurés et déchlorurés, par le professeur F. RATHERY.................... 10 fr.

Le traitement des Ulcères gastro-duodénaux, par le Dr FROMENT, assistant de la clinique médicale de la Pitié.......................... 18 fr.

Le traitement des Asphyxies, par le professeur Léon BINET .... 7 fr.

Le traitement de l'Asthme, par le Dr DÉROT, ancien interne des hôpitaux.................. 7 fr.

Le traitement des Colites, par le Dr Maurice RUDOLF, chef de clinique...................... 7 fr.

Le traitement des Périviscérites, par le Dr E. BOLTANSKI, chef de clinique............... 7 fr.

Les Stérols irradiés en thérapeutique, par le Dr Germaine DREYFUS-SÉE, chef de clinique..... 7 fr.

Le traitement des Abcès du poumon, par le Dr KOURILSKY, chef de clinique................ 7 fr.

La Chrysothérapie dans la tuberculose pulmonaire, par le Dr Julien MARIE, chef de clinique... 7 fr.

Le traitement de la Paralysie générale, par le Dr MOLLARET, chef de clinique.............. 8 fr.

Le traitement des Albuminuries juvéniles, par le professeur F. RATHERY............... 10 fr.

Le traitement des Rhumatismes chroniques, par le Dr J. FORESTIER.................. 14 fr.

Le traitement médical du Goitre exophtalmique, par le Dr SAINTON......................... 7 fr.

Le traitement des Névralgies sciatiques, par le Dr MOLLARET .... 10 fr.

Le Sucre, [agent thérapeutique, par le Dr SIGWALD .... 7 fr.

La Thérapeutique cholagogue, par le Dr CHABROL, professeur agrégé .... 7 fr.

Le Choc en thérapeutique, par le Dr HARVIER, professeur agrégé...................... 10 fr.

Le traitement de la Syphilis rénale, par le Dr SÉZARY, professeur agrégé.................... 10 fr.

Le traitement de la Fièvre typhoïde, par le professeur F. RATHERY.................... 10 fr.

Le traitement actuel de la Syphilis acquise, par le professeur GOUGEROT................... 12 fr.

Le traitement et la prophylaxie de la Diphtérie, par le professeur DEBRÉ.................. 12 fr.

Le traitement de la Poliomyélite aiguë épidémique (*Maladie de Heine-Medin*), par le Dr P. MOLLARET .... 10 fr.

Le traitement de la Fièvre ondulante, par le Dr CAMBESSÉDÈS .... 12 fr.

Le traitement de l'Angine de poitrine, médical, physiothérapique et chirurgical, par le Dr Camille LIAN .... 14 fr.

Le traitement de l'Encéphalite épidémique et de ses séquelles, par le Dr SIGWALD........... 12 fr.

Le traitement du Coma chez les diabétiques, par le professeur F. RATHERY................ 10 fr.

Le traitement de la Dysenterie amibienne, par le Dr Maurice HAMBURGER.............. 14 fr.

Le traitement des Ictères infectieux, par le professeur Noël FIESSINGER..................... 12 fr.

Le traitement de la Méningite cérébro-spinale, par le Dr DOPTER.......................... 24 fr.

La Transfusion sanguine, par le Dr MOLINE. 14 fr.

Le traitement chirurgical de la Lithiase biliaire, par le Dr BANZET........................ 10 fr.

Le traitement des Vomissements du nourrisson, par le Dr GRENET........................ 14 fr.

Le traitement de la Dilatation des bronches, par le Dr KOURILSKY. 1 vol................. 10 fr.

Le traitement des Tachycardies, par le professeur A. CLERC. 1 vol...................... 14 fr.

Le traitement de la Scarlatine, par le Dr J. MARIE. 1 vol.

Le traitement médical de la Lithiase biliaire, par le Dr FROMENT. 1 vol.

Le traitement préventif et curatif de la Fièvre jaune, d'après les données nouvelles, par le Dr MOLLARET. 1 vol. .... 20 fr.

Le traitement des Gangrènes diabétiques, par le professeur F. RATHERY.................. 10 fr.

Le traitement des Intoxications alimentaires, par le professeur LOEPER et le Dr M. PERRAULT. 14 fr.

Le traitement des Migraines, par le Dr PASTEUR VALLERY-RADOT.................... 10 fr.

Le traitement des Manifestations cardiaques de la maladie de Basedow, par le professeur A. LEMAIRE.............................. 14 fr.

Le traitement des Broncho-pneumonies infantiles, par le Dr A. HUREZ.................... 16 fr.

La pratique de la cure insulinique chez les diabétiques, par le professeur F. RATHERY.......... 25 fr.

Le traitement de la Colopathie muco-membraneuse, par le Dr TRÉMOLIÈRES.............. 10 fr.

Traitement de la soi-disant Insuffisance hépatique, par le professeur CHIRAY.............. 15 fr.

Traitement du Rhumatisme gonococcique, par le Dr DÉROT.......................

Traitement des Eczémas, par le Dr MOLINE.. 15 fr.

Traitement du Choléra infantile, par le Dr Marcel LELONG.............................. 18 fr.

Traitement chirurgical et orthopédique des Rhumatismes chroniques, par le professeur Paul MATHIEU et le Dr Robert DUCROQUET........

Les indications opératoires dans les Splénomégalies, par le professeur R. GRÉGOIRE......

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES DE LA NUTRITION EN 1937

PAR

F. RATHERY et **Maurice RUDOLF**
Professeur — Ancien chef de clinique
à la Faculté de médecine de Paris.

L'année écoulée a vu se dérouler une série de Congrès où la question du diabète sucré était à l'ordre du jour : Congrès français de chirurgie, Congrès des pédiatres de langue française, Congrès international d'hydrologie. C'est dire que, dans diverses sphères, les problèmes soulevés par le diabète ont pris une première place dans les préoccupations des médecins.

Comme chaque année, les chercheurs attachés à l'étude des problèmes de la nutrition ont apporté leur part de contribution à l'étude de ces questions. L'interdépendance des phénomènes métaboliques apparaît de plus en plus complexe, et leur régulation semble être non seulement sous la dépendance de glandes vasculaires sanguines et du système nerveux, mais encore sous celle de certaines sécrétions intestinales encore mal définies dans leur nature exacte.

La thérapeutique cherche à tirer profit de ces nouvelles acquisitions, et le traitement du diabète sucré oriente son action sur les glandes endocrines, en particulier l'hypophyse.

L'insuline, qui déjà a métamorphosé la thérapeutique du diabète sucré, paraît devoir accroître encore ses possibilités par la découverte d'une préparation nouvelle, l'insuline-protamine, dont l'action beaucoup plus prolongée pourra, si elle se confirme, apporter une amélioration considérable aux conditions de traitement des diabétiques soumis à l'insulinothérapie.

I. — ÉTUDE CLINIQUE

A. — Étiologie du diabète sucré.

R. Waitz et Pernot (1) rapportent un cas de diabète survenu brusquement chez un sujet de vingt ans, ayant dans ses antécédents, deux ans auparavant, une crise de *rhumatisme articulaire aigu*. L'existence de troubles du rythme cardiaque fait penser ces auteurs à une étiologie rhumatismale, et ils constatent, parallèlement au traitement salicylé, une amélioration du métabolisme hydro-carboné.

A l'appui d'une intervention directe du rhumatisme articulaire aigu sur le métabolisme des hydrates de carbone, Waitz et Pernot signalent l'existence d'hyperglycémie chez des sujets atteints de rhumatisme articulaire aigu.

Au cours du traitement d'une *syphilis* primaire Le Guillas et Christin (2) ont constaté l'apparition d'un syndrome diabétique. Ils pensent qu'il peut s'agir là, dans ce cas, d'un diabète toxique dû au traitement.

La question si controversée du *diabète traumatique* est étudiée par W. Drigalski (3), qui rapporte à ce propos 4 cas de diabète traumatique qu'il pense être authentiques. Il faut d'après l'auteur, pour admettre cette étiologie, que le diabète ait succédé immédiatement à l'accident, et être à même d'apprécier s'il n'existait pas déjà auparavant une prédisposition à cette maladie.

L'hérédité dans le diabète est une des notions les plus connues dans l'étiologie de cette affection. Rathery et Klotz (4) ont étudié, à ce propos, les observations de leurs malades. Dans leurs statistiques d'hôpital, ils trouvent un pourcentage de 18,7 p. 100 de malades chez lesquels on trouve de l'hérédité diabétique. Dans la clientèle de ville ce pourcentage s'élève au chiffre, beaucoup plus important, de 49 p. 100. Il est indiscutable que cette dernière statistique a plus de valeur que la statistique hospitalière, car les antécédents familiaux sont souvent mieux connus dans ces milieux.

Quant au mécanisme de cette hérédité, Rathery et Klotz admettent qu'il faut invoquer, aussi bien dans le diabète simple que dans le diabète consomptif, la transmission d'un trouble glycorégulateur.

Les travaux expérimentaux de Cammidge (5), les études de Pincus et White (6) paraissent démontrer que l'aptitude à devenir diabétique se transmet comme un caractère mendelien récessif.

Au point de vue préventif, Rathery et Klotz concluent que le caractère héréditaire du diabète peut être, mais seulement dans une certaine mesure, jugulé par un traitement préventif pratiqué dès l'enfance, et qu'il ne justifie pas la stérilisation des diabétiques, qui a été proposée dans certains pays.

(1) R. Waitz et Pernot, *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 12 juin 1936.

(2) Le Guillas et Christin, *Réunion médico-chirurgicale des hôp. de Lille*, 23 novembre 1936.

(3) W. Drigalski, *Zentral. für innere Mediz.*, 25 juillet 1936.

(4) Rathery et Klotz, Diabète et hérédité (*Rev. de médecine*, 1937).

(5) Cammidge, *The Lancet*, 29 février 1934.

(6) Pincus et White, *The American Journ. of the med. sciences*, juillet 1933. — *The American Journ. of the med. sciences*, août 1934.

B. — Observations cliniques.

Variations spontanées de l'état diabétique. — L'état diabétique chez un même malade n'est nullement constant. Il varie sous des influences extérieures, mais il existe également des variations spontanées et à court terme du métabolisme des glucides.

Rathery et Froment (1) ont étudié ces *variations spontanées à court terme* chez des diabétiques à l'état de jeûne complet et chez des diabétiques alimentés et traités par l'insuline. Ces auteurs ont constaté qu'au cours du nycthémère, chez le sujet au jeûne, la courbe glycémique est variable d'un sujet à l'autre. Le plus souvent, mais pas d'une façon constante, il y a chute diurne et montée nocturne. Mais les courbes sont essentiellement différentes d'un jour à l'autre: Ces variations existent aussi bien chez le sujet alimenté et traité par l'insuline que chez le sujet mis au jeûne.

La glycosurie subit également des variations spontanées à court terme. Ces variations sont peu étendues lorsqu'il s'agit de diabète simple, avec un régime qui dépasse de peu la tolérance. Ces variations affectent non pas tant la glycosurie des vingt-quatre heures, mais la concentration du sucre dans les divers échantillons.

Les variations de la glycémie et de la glycosurie peuvent se faire dans le même sens, mais souvent elles paraissent indépendantes l'une de l'autre.

La notion des variations de l'excès sur le seuil de Chabanier traduit le phénomène, mais ne l'explique pas. En tout cas, il paraît difficile d'admettre que les variations de la glycosurie soient un phénomène purement rénal, indépendant du trouble du métabolisme des glucides.

Coma diabétique. — On a rapporté toute une série de cas d'*acidose salicylée*. Rathery, Pautrat et Bargeton (2) ont observé un cas de *coma diabétique* au cours de l'administration de *salicylate* chez un diabétique consomptif. L'état d'acidocétose a rapidement cédé à l'administration de doses massives d'insuline.

Chez la même malade, la reprise des accidents rhumatismaux ayant conduit les auteurs à donner à nouveau salicylate et bicarbonate de soude, la malade restant traitée par l'insuline, aucune des cures salicylées successivement entreprises n'a agi ni sur les caractéristiques de l'état diabétique, ni sur l'état clinique, ni sur l'équilibre acido-basique.

Le mécanisme des accidents le plus vraisemblable, selon Rathery et ses collaborateurs, serait le suivant : Une malade atteinte de diabète consomptif avec acidose et forte acétonémie est, par cela même, plus sujette que toute autre à faire un coma acidosique. La médication salicylée est acidosante. H. Bénard, F.-P. Merklen et Fasquelle (3) rapporte à ce sujet une intéressante observation qui établit bien, grâce aux dosages des corps cétoniques, la réalité de la nature acidosique de certains au moins des accidents d'acidose observés au cours de l'administration de salicylate de soude. Et la médication salicylée, en surajoutant ses effets à ceux qui dépendent du trouble nutritif diabétique, provoque les accidents du coma.

Baker (4) étudie 108 cas de coma diabétique, observés de 1923 à 1934. Il note une proportion de 15,7 p. 100 de *décès* au cours du coma. Cette mortalité était de 4 p. 100 chez les malades n'ayant pas atteint cinquante ans et de 40 p. 100 pour les malades ayant dépassé cinquante ans.

Le taux de la glycémie et de la réserve alcaline n'est pas en rapport avec le degré du coma. Le pronostic dépend beaucoup plus de l'intensité du coma et de l'état infectieux que des données fournies par le laboratoire. Ces conceptions nous paraissent très discutables.

Diabète des vieillards. — Maurice Renaud et Petit-Maire (5) appellent *dysglucies de vieillissement* le diabète simple qu'on voit apparaître chez les sujets âgés, associé à des troubles nerveux, vasculaires et rénaux. Au point de vue thérapeutique, ces auteurs estiment que, dans ces cas, les restrictions du régime doivent être plutôt quantitatives que qualitatives.

C. — L'estomac des diabétiques.

Jean Ferroir, dans sa thèse très documentée (6), étudie l'estomac chez les diabétiques et apporte d'intéressantes conclusions :

Si, au début du diabète, il existe souvent de l'hypersécrétion, de l'hyperchlorhydrie et de l'hyperpepsie, au cours de l'évolution la sécrétion gastrique se modifie et, dans les diabètes datant de plus de quatre ans, l'auteur a constaté 66 p. 100 d'hyposécrétion, 60 p. 100 d'achlorhydrie et d'hypochlorhydrie, et 66 p. 100 d'apepsie ou d'hypopepsie. Dans le diabète consomptif, le volume de la sécrétion gastrique est rapidement diminué. L'achlorhydrie se voit à une période tardive de la maladie. Lorsqu'elle survient précocement, il s'agit de formes graves.

Les perturbations de la sécrétion paraissent

(1) Rathery et Froment, *Revue de médecine.*

(2) Rathery, Pautrat et Bargeton, *Société médicale des hôp. de Paris*, 19 juin 1936.

(3) H. Bénard, F.-P. Merklen et Fasquelle, *Société méd. des Hôpitaux de Paris*, 20 novembre 1936.

(4) Baker, *Arch. of internal med.*, septembre 1936.

(5) Maurice Renaud et Petit-Maire, *Société médicale des hôp. de Paris*, 29 mai 1936.

(6) Jean Ferroir, L'estomac des diabétiques. *Thèse de Paris*, 1937, J.-B. Baillière et fils.

être en rapport avec la gravité du diabète.

En tenant compte des éliminations totales, on constate que, dans le diabète simple, l'hypochlorhydrie est souvent compensée par l'hypersécrétion, alors que, dans le diabète consomptif grave, tous les éléments de la sécrétion gastrique ont tendance a diminuer.

L'hyperglycémie paraît avoir une action freinatrice sur la sécrétion gastrique. Le plus souvent hypochlorémie plasmatique et hypochlorhydrie gastrique vont de pair. Radiologiquement, l'estomac des diabétiques est généralement tonique, mais hypokinétique.

L'insuline amende les troubles sécrétoires et moteurs, même si elle ne produit pas d'hypoglycémie. L'action de l'insuline sur l'estomac paraît être d'ordre hormonal. Et comme le disent Rathery et Ferroir (1), dans un article traitant du même sujet : la déficience gastrique est le résultat des réactions interglandulaires entre les organes endocriniens et les glandes sécrétoires de l'estomac.

Herbert Albers (2) a étudié la sécrétion de l'acide chlorhydrique chez les diabétiques traités par l'insuline. Pratiquant des examens successifs, il aurait constaté que l'insuline n'augmente que passagèrement la sécrétion d'acide chlorhydrique. Si on poursuit les recherches sur un laps de temps assez long, on constaterait qu'à la longue il se produit une diminution de la sécrétion d'acide chlorhydrique.

D. — L'hyperglycémie.

Dans son important ouvrage, *Les hyperglycémies* (3), H. Warembourg fait une étude méthodique des divers types d'hyperglycémie : hyperglycémies provoquées, physiologiques et expérimentales, hyperglycémies pathologiques (diabétiques et non diabétiques). On trouvera dans cet ouvrage une ample bibliographie et une documentation très complète sur tous les travaux touchant au sujet de l'hyperglycémie.

Épreuves fonctionnelles. — On trouvera, dans une leçon d'Aubertin (4) et dans la thèse de Saric (5), un exposé des méthodes d'exploration fonctionnelle du pancréas interne, ou tout au moins des méthodes visant à cette exploration, telles que : *épreuve de l'hyperglycémie provoquée, épreuve de l'hypoglycémie provoquée.*

Saric conclut, en ce qui concerne les courbes de tolérance au glucose au cours du diabète sucré, qu'il est difficile d'appliquer les principes de l'expérimentation chez le diabétique, car, ainsi que l'ont prouvé les recherches de Rathery, Roy et Conte (6), « chaque diabétique fait sa courbe glycémique à sa manière, et, qui plus est, il ne la fait pas constamment suivant le même type ».

Castagnon (7) a étudié l'action hypoglycémiante de l'insuline chez le chien dépancréaté. L'action hypoglycémiante de l'insuline serait considérablement plus grande chez l'animal dépancréaté que chez l'animal normal. Elle serait fonction du degré de l'hyperglycémie initiale.

E. — L'indice chromique résiduel.

La recherche de l'indice chromique résiduel, selon la technique de Polonovski, permet, pour une part, d'étudier l'indosé ternaire du plasma. H. Warembourg, dans sa thèse (8) et dans son ouvrage *Les hyperglycémies* (9), apporte une contribution très intéressante à ce sujet.

L'indosé carboné plasmatique est constitué par la différence entre le carbone total et le carbone des différents constituants dosables. Selon Warembourg, ce sont des corps ternaires qui en forment la majeure partie.

L'indice chromique résiduel (I. C. R.) se détermine par soustraction, de l'indice chromique total, de l'indice afférent au glucose. L'I. C. R. oscille, chez le sujet normal à jeun, entre 0,30 et 0,50. L'I. C. R. ne rend compte que de la moitié environ de l'indosé carboné plasmatique.

L'I. C. R. peut servir de test de l'insuffisance glycolytique. Il mesure le taux plasmatique des dérivés intermédiaires du métabolisme glucidique.

Au point de vue physiologique, ses variations sont liées à celles de la glycémie. L'I. C. R. est presque toujours augmenté dans le diabète. L'I. C. R. permettrait de dépister les insuffisances glycolytiques à leur début et fournirait un élément pronostique.

F. — L'azotémie dans le diabète.

L'azotémie des diabétiques a été étudiée par Bachman, dans sa thèse (10) faite dans le service de l'un de nous. Bachman s'est surtout attaché à l'étude de l'azotémie dans le coma diabétique,

(1) RATHERY et FERROIR, La sécrétion gastrique des diabétiques, par Rathery et Ferroir (*Revue de médecine*, 1937).

(2) HERBERT ALBERS, *Klinische Wochensch.*, 26 septembre 1936.

(3) H. WAREMBOURG, Les hyperglycémies, 1 vol., Masson, éditeur.

(4) AUBERTIN *in* Le diabète sucré, questions controversées, 1 vol.; Masson.

(5) RENÉ SARIC, L'exploration fonctionnelle du pancréas interne (*Thèse de Bordeaux*, 1936).

(6) RATHERY, ROY et CONTE, *Paris médical*, 6 juillet 1935.

(7) CASTAGNON, Action hypoglycémiante de l'insuline (*Thèse de Bordeaux*, 1936).

(8) H. WAREMBOURG, Les produits du métabolisme glucidique dans le plasma. Étude clinique, physiologique et clinique (*Thèse de Lille*, 1931).

(9) H. WAREMBOURG, Les hyperglycémies, 1 vol.

(10) S. BACHMAN, Le rein des diabétiques (*Thèse de Paris*, 1936, Baillière, éditeur).

mais a étendu ses recherches sur le domaine plus général de l'état du rein dans le diabète humain et expérimental. Ainsi, on trouvera dans cet ouvrage le résultat de recherches histopathologiques sur le rein diabétique.

En ce qui concerne l'azotémie, Bachman estime, d'après ses travaux, qu'elle est « peu fréquente, se rencontrant aussi rarement chez le diabétique simple que chez le diabétique consomptif. Elle revêt d'ailleurs une signification différente dans les deux cas :

a. Chez le diabétique simple, elle semble vraiment relever d'une sclérose rénale et être, dans ces conditions, bien plus une conséquence du terrain sur lequel elle se développe que du diabète lui-même ;

b. Chez le diabétique consomptif, elle n'a pas toujours la même signification, s'amendant dans certains cas, quand le diabète s'améliore. Elle semble, dans ces conditions, provenir, dans certains cas, du déséquilibre de l'assimilation. »

L'étude de 20 cas de coma diabétique, que Bachman a eu l'occasion d'observer, l'amène à considérer deux groupes de manifestations rénales au cours du coma. Dans un premier groupe, ces manifestations ne font que traduire la réaction de l'organisme devant le profond bouleversement des métabolismes d'assimilation qui accompagnent le coma. C'est une « flambée », un feu de paille, qui ne laissera pas de traces si l'organisme peut en faire les frais. Dans le deuxième groupe, il semble, au contraire, que ces manifestations rénales soient la traduction d'une imperméabilité rénale véritable ayant précédé le coma et ayant pu même contribuer à le déclencher.

Rathery et Bachman (1) pensent que, dans la production de cette néphrite aiguë, passagère, survenant au cours du coma diabétique, d'autres éléments que les corps cétoniques interviennent, éléments encore mal connus et résultant du déséquilibre des métabolismes. C'est alors que l'état antérieur du rein intervient pour précipiter l'évolution :

a. Si le rein était antérieurement sain, l'azotémie provoquée par cette néphrite aiguë n'a aucune valeur pronostique. Elle disparaîtra avec la néphrite aiguë, véritable « feu de paille », occasionné par le profond bouleversement des métabolismes d'assimilation qu'a occasionné le coma ;

b. Mais si le rein était antérieurement lésé ou fragile, sous l'influence des troubles métaboliques graves qui surviennent dans le coma diabétique, des substances toxiques, dont les corps acétoniques ne sont peut-être pas les plus importants, sont mises en liberté et viennent aggraver cette lésion rénale, précipiter l'azotémie et l'issue fatale.

(1) RATHERY et BACHMAN, *Revue de médecine.*

G. — La chlorémie dans le diabète.

Depuis 1929, on pratique systématiquement dans le service de l'un de nous, chez tous les diabétiques où cela peut présenter de l'intérêt, le dosage du chlore *globulaire* et *plasmatique*. En ce qui concerne le chlore plasmatique et le chlore globulaire dans le coma diabétique, on trouvera des chiffres à ce sujet dans la communication de Rathery et Sigwald du 11 juillet 1930 (2), dans une communication de Rathery, Sigwald et Dérot du 2 novembre 1931 (3), dans les leçons sur le diabète sucré, par Rathery (4). Dans 17 cas, sur 20 cas de coma diabétique rapportés dans la thèse de Bachman, il existe des dosages du chlore globulaire et du chlore plasmatique.

Nous sommes donc loin au delà du nombre de deux cas que disent connaître Chabanier et Lobo-Onell (5), dans un récent article où ces auteurs insistent sur l'utilité de la rechloruration dans le coma diabétique. Cette thérapeutique rechlorurante est loin d'être toujours efficace dans le coma diabétique.

Ainsi Rathery, Froment et Bachman (6) ont eu l'occasion d'appliquer, dans un cas de coma diabétique insulino-résistant, la thérapeutique rechlorurante. Ce malade fut traité en avril 1936, antérieurement donc à la publication de Chabanier de septembre 1936 (*loc. cit.*). Il s'agissait d'un coma typique, avec glycémie à 10gr,80, réserve alcaline à 7. La mort survint malgré 1470 unités d'insuline en moins de vingt-quatre heures. Les auteurs n'ont constaté chez ce malade ni troubles cardiaques (étude électro-cardiographique), ni troubles rénaux pour expliquer l'insulino-résistance. Rien non plus au niveau des glandes endocrines. Rathery et ses collaborateurs constatent uniquement une dégénérescence graisseuse du foie.

Les auteurs, constatant que le chlore plasmatique est à 2gr,96 et le chlore globulaire à 1gr,28, tentent la rechloruration du sujet. Or le sérum hypertonique relève bien un peu la chlorémie. La glycémie s'abaisse de 10 grammes à 5 grammes, Mais cela n'empêche pas l'insulino-résistance et l'issue fatale.

(2) RATHERY et SIGWALD, *Société médicale des hôp. de Paris*, 11 juillet 1930.

(3) RATHERY, SIGWALD et DÉROT, *Société médicale des hôp. de Paris*, 2 novembre 1931.

(4) RATHERY, Leçons cliniques sur le diabète sucré, J.-B. Baillière et fils, 1934 et 1936.

(5) CHABANIER et LOBO-ONELL, et LÉLU, *Presse médicale*, 5 septembre 1936.

(6) RATHERY, FROMENT et BACHMAN, *Société médicale des hôp. de Paris*, 4 juin 1937.

H. — Complications du diabète.

Gangrène diabétique. — Stoyan Stoyanoff, dans sa thèse (1), rapporte un cas de *gangrène diabétique humide compliquée de tétanos*. Ce cas, comme les six autres analogues connus dans la littérature médicale, s'est terminé par la mort. Boulin, Uhry et Charousset (2) rapportent un autre cas de cette association où ils ont pu obtenir la guérison.

Le traitement des *gangrènes diabétiques* fait l'objet d'une monographie de F. Rathery (3) dans la collection des « Thérapeutiques nouvelles ».

Après avoir décrit les formes multiples — gangrène infectieuse, gangrène par artérite, gangrène nerveuse — sous lesquelles se présente la gangrène diabétique, l'auteur envisage les variations que doit comporter la thérapeutique dans ces divers cas. Mais il insiste encore une fois sur le fait que toutes ces formes exigent avant tout une cure du diabète et l'emploi de l'insuline : soigner ces gangrènes sans se préoccuper tout d'abord de traiter le diabète rendrait évidemment illusoire toute tentative de guérison.

P.-N. Radulesco consacre sa thèse (4) aux lésions osseuses au cours du mal perforant d'origine diabétique. Radulesco note que le mal perforant est fréquent chez les diabétiques et qu'il atteint les diabétiques légers beaucoup plus que les diabétiques consomptifs. Cette affection s'accompagne souvent de lésions osseuses graves. L'association avec la gangrène n'est pas rare, mais il s'agit en réalité d'une gangrène bien spéciale : escarre gangreneuse noirâtre très limitée. Malgré l'importance et la fréquence des lésions osseuses, le mal perforant diabétique guérit fréquemment, soit spontanément, soit grâce à un repos très prolongé.

Diabète et tuberculose. — Nous avons parlé, dans les précédentes revues générales, des travaux de Rathery et Julien Marie sur l'association diabète et tuberculose, ainsi que de la thèse de Thierry sur le même sujet.

Une importante contribution à l'étude du diabète et de la tuberculose a été apportée par la thèse de Louis Roy (5). Nous donnerons ici les principales conclusions de cet intéressant travail :

Le fait que la tuberculose chez les diabétiques se révèle plus fréquente actuellement est vraisemblablement dû à la prolongation de la durée vitale du diabète par le perfectionnement des moyens de diagnostic et l'amélioration du traitement des diabétiques. La tuberculose s'est retrouvée comme complication dans 16,5 p. 100 des cas de diabète étudiés par cet auteur.

La tuberculose pulmonaire atteint surtout les diabétiques du type consomptif. Sur 87 cas de tuberculose associée au diabète, il s'agissait 63 fois de diabétiques acidosiques.

L'apparition de la tuberculose survient à n'importe quel stade du diabète et à n'importe quel âge. Le réveil évolutif de la tuberculose s'observe fréquemment dans un délai de un à quatre ans après l'apparition du diabète. Après dix ans, on observe plus rarement cette complication.

Dans la plupart des cas d'association diabète-tuberculose, l'apparition de la tuberculose est secondaire à celle du diabète.

La grossesse, qui est souvent une cause d'aggravation du diabète, crée chez les femmes diabétiques un terrain propice au développement de la tuberculose.

La tuberculose ne revêt pas chez les diabétiques une forme clinique élective. Tous les aspects anatomo-radiologiques et évolutifs de la tuberculose peuvent se trouver chez ces malades. Les tuberculoses aiguës, en particulier les formes broncho-pneumoniques ou granuliques, sont relativement rares chez les diabétiques, mais elles évoluent inéluctablement vers la mort, dans un délai de quatre à six mois.

Le type fibro-caséeux banal se retrouve souvent chez les diabétiques (60 cas sur 87). L'évolution de cette tuberculose excède rarement quatre ans.

Néanmoins, dans quelques cas, la tuberculose peut revêtir un type torpide, fibreux. On observe avec une particulière fréquence chez les diabétiques des tuberculoses à début insidieux. Roy insiste donc sur l'intérêt capital d'examens radiologiques répétés, pour saisir le moment de l'apparition des lésions tuberculeuses. La localisation initiale radiologique des lésions apparaît le plus souvent dans la région du hile (50 fois sur 87 cas), soit contre le hile, soit le long du tractus supérieur prolongeant la tête du hile vers la région intercléido-hilaire. La mortalité, dans un délai plus ou moins rapproché, chez les diabétiques tuberculeux, est considérable. La tuberculose cause le décès dans 93,7 p. 100 de ces cas, le diabète dans 6,3 p. 100 des cas seulement.

Le parallélisme entre l'évolution de la tuberculose et celle du diabète est beaucoup moins étroit qu'on a voulu le dire. Une aggravation du diabète ne coïncide pas forcément avec le début de la tuberculose.

(1) Stoyan Stoyanoff, Gangrène diabétique et tétanos (*Thèse Montpellier*, 1936).

(2) Boulin, Uhry et Charousset, *Société médicale des hôp. de Paris*, 25 avril 1937.

(3) F. Rathery, Traitement des gangrènes diabétiques, 1 vol., Baillière et fils, 1936.

(4) P.-N. Radulesco, Lésions osseuses au cours du mal perforant d'origine diabétique, *Thèse de Paris*, 1937.

(5) Louis Roy, La tuberculose pulmonaire chez les diabétiques (*Thèse de Paris*, 1936).

Le coma diabétique vrai est relativement rare chez les diabétiques tuberculeux. Mais on a pu observer, après la guérison du coma, un réveil de lésions tuberculeuses latentes jusque-là et une poussée évolutive rapide.

En ce qui concerne le traitement du diabète dans ces cas, Roy estime qu'il ne comporte pas de modalités différentes de celui des diabétiques non tuberculeux. Ce traitement vise à réduire aussi complètement que possible la glycosurie, à ramener la glycémie à la normale autant qu'il se peut et à faire disparaître l'acétonurie, en mettant en œuvre les moyens habituels, selon la forme de diabète qui est en cause.

Le traitement de la tuberculose ne diffère pas non plus du traitement de la tuberculose des non-diabétiques. La collapsothérapie sera le traitement de choix. Roy insiste beaucoup sur ce point : Toutes les fois que ce sera possible, il faudra l'instituer précocement. Il n'existe aucune contre-indication spéciale à l'emploi de l'aurothérapie chez les tuberculeux diabétiques. La cure sanatoriale bien conduite sera le complément indispensable du traitement de la tuberculose chez les diabétiques.

Mais, malgré les résultats encourageants obtenus à l'aide de la collapsothérapie, l'efficacité du traitement de la tuberculose s'avère moindre chez les diabétiques que chez les tuberculeux ordinaires, cela sans doute en raison de l'extrême sensibilité du terrain diabétique vis-à-vis de la tuberculose.

Roy, exprimant certainement un fait d'observation, constate que parfois, à la période de cachexie tuberculeuse terminale, il y a atténuation des signes du diabète. Et il pense que cette atténuation n'est, le plus souvent, qu'apparente et qu'elle provient du fait de restrictions alimentaires spontanées.

Szyfman et Lebowicz (1) rapportent 3 cas d'amélioration marquée du diabète au cours de l'évolution de la tuberculose pulmonaire. Dans ces 3 cas, ils pensent que l'amélioration n'est pas due à des modifications du régime, mais à une amélioration réelle dans le métabolisme des hydrates de carbone. Ces auteurs émettent, à ce propos, l'hypothèse que, sous l'influence de la toxine tuberculeuse, il y a épuisement du système sympathique et déficience du fonctionnement des glandes surrénales et de la thyroïde, qui sont les principaux antagonistes du pancréas.

Signalons également un article d'ensemble sur cette question si importante de la tuberculose pulmonaire et du diabète, par Rathery, Julien Marie et L. Roy (2).

(1) SZYFMAN et LEBOWICZ, *Arch. des mal. de l'appareil digestif et des maladies de la nutrition*, décembre 1936.

(2) RATHERY, JULIEN MARIE et L. ROY, *Revue de médecine*, 1937.

I. — Formes associées.

Labbé, Boulin et Ullmann (3) ont rapporté un cas de *diabète bronzé et d'insuffisance surrénale*. Il s'agissait d'un cas de diabète bronzé typique dans lequel les auteurs ont pensé à l'existence d'une insuffisance surrénale associée, du fait d'une asthénie extrêmement marquée. A l'appui de cette hypothèse, les auteurs apportent divers arguments : hypotension accusée, Ergogramme du type hyposurrénalien, hypochlorémie plasmatique et globulaire, hyponatrémie, hyperkaliémie, diminution du glutathion.

Par contre, à l'inverse de ce qu'on observe dans l'insuffisance surrénale, il y avait une réaction d'hypoglycémie normale à l'insuline, une réaction d'hyperglycémie au glycose exagéré.

Ces auteurs pensent que l'atteinte possible des surrénales, par l'atteinte sidérosique, explique le comportement différent vis-à-vis de l'insuline au cours du diabète bronzé.

Violle (4), à propos de l'association *goutte-diabète*, estime que cette association est très peu fréquente (1 p. 100). Ayant trouvé, chez un malade associant ces deux affections, une glycémie de 3 grammes sans glycosurie, cet auteur pense que la présence d'acide urique en excès dans le sang a pu modifier le travail rénal et élever le seuil du glucose. Violle n'a pas constaté, comme Umber, que l'insuline détermine des accès de goutte. Néanmoins, il pense que, chez un malade en instance de crise goutteuse, l'administration d'insuline pourrait déclencher un accès.

A propos d'un cas de diabète sucré accompagné de xanthomatose et hypercholestérinémie, Hans Fischer (5) admet que le diabète de certains sujets âgés serait une *conséquence de la sclérose artérielle* et que la cause première pourrait être due à un trouble des échanges lipoïdiques.

J. — Diabète et chirurgie.

Le problème du diabète et de la chirurgie a fait l'objet de rapports et de discussions au dernier Congrès de chirurgie (6). L'un de nous a eu l'honneur de prendre la parole à cette assemblée et a pu y préciser quelques points en réponse aux exposés, d'ailleurs fort remarquables, des deux rapporteurs, MM. Fredet et Jeanneney. Nous voudrions ici reprendre quelques points de détail

(3) LABBÉ, BOULIN et ULLMANN, *Société médicale des hôp. de Paris*, 23 octobre 1936. — *Presse médicale*, 11 novembre 1936.

(4) VIOLLE, *Presse médicale*, 6 février 1935.

(5) HANS FISCHER, *Die mediz. Welt.*, 20 juin 1936.

(6) *Congrès français de chirurgie*, Paris, 1935.

au sujet de ces différents rapports et communications.

Fredet écrit : « L'insuline, suppléant à l'insuffisance pancréatique, permet d'introduire dans l'organisme des hydrates de carbone en quantité convenable et de les y brûler en même temps que le glucose jusqu'alors inutilisé. Ainsi sont ramenés à la normale tous les métabolismes. » Nous ne pensons pas que les choses soient aussi idéalement simples. L'insuline, nous n'avons cessé de le répéter, ne résout pas complètement le problème du diabète, qui est la résultante d'une interaction pluriglandulaire dans laquelle interviennent de multiples éléments. Aussi précieuse que soit la thérapeutique insulienne, elle ne peut prétendre normaliser tous les métabolismes.

Plus loin encore, cet auteur estime que « en principe, une opération ne doit être entreprise sur un diabétique que lorsque le métabolisme de celui-ci a été ramené à la normale, que la glycosurie a disparu, que la glycémie, que la production de corps cétoniques, en particulier, ne dépassent pas les taux ordinaires ». Or il faut bien savoir que, si vraiment ces conditions devaient être rigoureusement remplies, on opérerait bien peu de diabétiques. L'expérience nous a prouvé, en de multiples cas, qu'une opération devenue nécessaire peut être admirablement supportée sans que toutes ces conditions, en particulier celle d'une glycémie normale, soient remplies.

Nous ne pouvons mieux faire que de répéter ici, à ce sujet, ce que l'un de nous a déjà dit au Congrès de chirurgie :

« On exagère beaucoup la valeur de ce test — il m'est impossible de vous développer ici les raisons, je n'en retiendrai qu'une : la glycémie varie spontanément chez le sujet normal et encore plus chez le diabétique à jeun, du matin au soir et d'un jour à l'autre. Je ne veux pas dire qu'il ne faut jamais la rechercher, dans certains cas c'est indispensable, mais il est inutile de multiplier les prises. Vous ne faites là que compliquer inutilement un traitement qui l'est déjà beaucoup. *A priori* on serait tenté de croire que la glycémie renseigne mieux que la glycosurie ; or il en est tout autrement. L'état du sang ne représente pas celui des tissus.

« Enfin, et ceci résulte de l'observation des malades, un sujet, même hyperglycémique, voit tous ses accidents disparaître quand il est aglycosurique, ses plaies se referment même s'il est encore hyperglycémique.

« Cette question de l'hyperglycémie est tellement importante que je désirerais ne pas voir ma pensée mal interprétée. L'hyperglycémie n'est pas sans valeur ; dans mon service, je fais faire de nombreux examens de sang, et si j'estime que, pour le praticien, sa recherche systématique et fréquente n'est pas utile, c'est que j'ai pu m'en rendre compte. Est-ce à dire cependant qu'il ne faut pas tâcher de faire tomber l'hyperglycémie d'un diabétique avant d'intervenir ? Certainement pas. On pourra l'essayer. Quelquefois on arrivera à un résultat. Il sera très rare qu'on obtienne un taux normal, et souvent même la glycémie ne bougera pas. Ce serait, à notre avis, une grave erreur de s'obstiner et d'augmenter sans profit aucun et non sans risques les doses d'insuline. »

S'il apparaît que la glycosurie est le test de beaucoup le plus important chez un diabétique, le but à poursuivre est donc d'amener un malade à l'opération aglycosurique. Nous ne comprenons pas que ce qui importe au chirurgien, selon Fredet, c'est non pas de connaître la tolérance réelle du diabétique, mais la tolérance apparente, la tolérance apparente étant celle que l'on obtient par soustraction de la quantité de glucides éliminée de la quantité de glucides ingérée.

En premier lieu, ce mode d'appréciation est rigoureusement inexact et sans valeur pratique. Ce qui doit intéresser le chirurgien et le médecin, et qui seul importe, c'est de connaître la tolérance réelle, c'est-à-dire la quantité maximum d'hydrates de carbone assimilables sans provoquer de glycosurie. Car nous pensons que le but principal à poursuivre est d'avoir un malade aglycosurique au moment de l'opération.

S'il s'agit de diabète consomptif, la tolérance réelle est à ce point abaissée qu'on ne peut obtenir un régime équilibré sans le secours de l'insuline.

La recherche de la *réserve alcaline*, qualifiée par le même auteur d'« exploration infidèle », présente, à notre avis, un très grand intérêt chez les diabétiques, surtout en période de précoma, car les circonstances où elle traduirait une « alcalose gazeuse » ne se présentent pas pratiquement en cette occurrence.

La recherche du *chlore sanguin* est évidemment intéressante, chez les diabétiques, mais d'une interprétation extrêmement délicate. L'administration de sel ou de sérum salé ne saurait se baser uniquement sur le taux du chlore plasmatique et, en particulier, nous ne saurions souscrire au principe suivant : « Il y a besoin de sel dès que la chlorémie tombe au-dessous de 2gr,90 et dès qu'il y a moins de 10 grammes de chlorure dans l'urine. » (Fredet.)

La question est infiniment plus complexe. Elle a été étudiée d'une façon spéciale dans différents travaux (1). Il apparaît pour le moins impru-

(1) M. Rudolf, L'hypochlorémie, 1 vol., Doin, 1931. — Rathery, Dérot et Sigwald, Urée sanguine et chlorémie dans le diabète (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 2 novembre 1931).

dent d'ériger en axiomes et de mettre en pratique certaines données basées sur des hypothèses qui peuvent avoir leur valeur, mais dont la mise en application, avant de les avoir soumises à une vérification sérieuse dans l'ordre des recherches, peut devenir assurément dangereuse.

Il est exact qu'un grand nombre de diabétiques médicaux sont des diabétiques bénins. Cela est exact si, par diabète bénin, on entend diabète simple, qu'on peut équilibrer et soigner efficacement par la cure diététique seule. Cela ne veut pas dire qu'il s'agisse pour cela de diabètes «insignifiants» aux yeux du médecin, comme le dit Fredet, et qu'on puisse opposer, à une soi-disant conception médicale, la conception chirurgicale selon laquelle « il n'y a pas, pour le chirurgien, de diabète insignifiant ». L'administration d'insuline doit évidemment être suivie d'une ingestion d'hydrates de carbone. Mais on ne saurait dire, comme le dit Fredet, que l'administration d'insuline doit être suivie de la prise par la bouche de « 10 à 15 grammes » de glucose, « pour contre-balancer les effets nuisibles de 10 à 15 unités d'insuline » ! Cette façon de faire est utile si on ne peut alimenter le malade avec son régime habituel, comme cela peut se présenter en période opératoire. Mais, dès que le malade pourra reprendre son régime approprié, donner en plus du glucose serait réduire l'effet de l'injection d'insuline.

Dans la discussion qui a suivi les rapports au Congrès de chirurgie, nous sommes heureux de retrouver, dans la bouche d'un éminent diabétologue tel que Mauriac, des opinions qui corroborent les nôtres, et que nous citons: «*La recherche de la glycosurie et de l'acidose urinaire sont le plus souvent suffisantes...*» «Si l'on devait toujours juger du résultat de la cure insulinique par le retour de la glycémie à la normale, que d'échecs n'enregistrerions-nous pas, et quel temps perdu pour le chirurgien !... »

On ne saurait mieux dire.

Leriche, dans ce même Congrès, signale qu'en faisant une infiltration du sympathique lombaire, chez un diabétique traité par l'insuline, il a observé des accidents très impressionnants d'hypoglycémie, et l'auteur ajoute que «la nutrition de ce malade avait si bien été équilibrée que déjà, deux ou trois fois, l'insuline lui avait donné de petits accidents d'hypoglycémie ». Pour notre part, nous ne considérons pas que le traitement d'un malade qui fait des malaises hypoglycémiques soit bien équilibré.

II. — GLANDES ENDOCRINES ET DIABÈTE.

Parmi les travaux récents sur l'*hypophyse* et ses rapports avec l'insulino-sécrétion, signalons un travail d'ensemble de E. Zunz et J. La Barre (1). Voici les conclusions de cet important travail : La fraction hypertensive (pitressine) de l'extrait rétro-hypophysaire augmente la glycémie chez les chiens à veines surrénales intactes, tandis que, dans ces mêmes conditions, la fraction ocytocique (pitocine) tend plutôt à faire diminuer la glycémie, après parfois un stade transitoire de léger accroissement du taux du sucre sanguin.

Chez les chiens dont les veines surrénales sont liées, tant la fraction hypertensive que la fraction ocytocique de l'extrait rétro-hypophysaire ont un effet hypoglycémiant.

A la dose de 3 unités par kilogramme, l'extrait rétro-hypophysaire total (pituitrine) et, à un degré plus considérable, sa fraction hypertensive augmentent la décharge d'adrénaline dans le sang veineux surrénal. Au contraire, la fraction ocytocique ne modifie pas l'adrénalino-sécrétion.

Tant la pitressine que la pitocine exagèrent, à la dose de 3 unités par kilogramme, l'insulino-sécrétion.

Les effets de la pituitrine, de la pitressine et de la pitocine sur la glycémie persistent chez les chiens thyréoprives.

Il paraît aujourd'hui démontré que le *lobe antérieur* sécrète deux hormones : une hormone diabétogène dont l'effet est antagoniste de celui de l'insuline et une hormone pancréatotrope stimulant la fonction pancréatique, hormone découverte par Anselmino et Hoffman.

Zunz et La Barre (2) ont étudié l'action de cette hormone pancréatotrope sur la glycémie du chien et concluent de leurs recherches que cette hormone provoque une chute du sucre sanguin par augmentation de l'insulino-sécrétion.

La sécrétion de la glande hypophyse paraît réglée par différents centres nerveux. Roussy et Mosinger (3) ont consacré toute une série de travaux à cette question des centres nerveux régulateurs de l'hypophyse. Ces centres nerveux seraient, pour ces auteurs, représentés par l'hypothalamus et le ganglion cervical supérieur.

La question des centres régulateurs reste d'ailleurs fort discutée.

(1) E. Zunz et J. La Barre, *Arch. internationales de physiologie*, 1935, vol. XXXI, fasc. 4.

(2) Zunz et La Barre, *Comptes rendus de la Société de biologie*, séance du 25 mai 1935.

(3) Roussy et Mosinger, *Presse médicale*, 30 septembre 1936.

Signalons maintenant quelques *applications thérapeutiques*, faisant intervenir le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme hydrocarboné.

Drouet, Vérain, Grandpierre et Pierquin (1) ont obtenu une amélioration notable d'un diabète insipide par la diathermie par ondes courtes sur la région hypophyso-tubérienne, en même temps que cette application a fait disparaître complètement la glycosurie que présentait cette malade. Notons que l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée gardait un caractère anormal.

Nous avons déjà signalé le cas de Merle (2), dans la précédente revue générale (3) — cas où l'irradiation de l'hypophyse avait considérablement amélioré un diabétique chez lequel, antérieurement, il était impossible d'obtenir la réduction de la glycosurie, de fait que toute augmentation de la dose d'insuline aboutissait à des accidents d'hypoglycémie.

L. Caunavo (4) aurait rendu un diabète insulino-résistant normalement sensible à l'insuline par l'irradiation de la région hypophyse.

Chabanier, Puech, Lobo-Onell et Lélu (5) ont procédé à l'ablation d'une hypophyse normale dans un cas de diabète grave. Cette intervention fut pratiquée du fait que glycémie et glycosurie ne purent être réduites chez ce malade par des injections croissantes d'insuline, qui provoquaient des accidents hypoglycémiques d'ordre comitial lorsqu'on en élevait la dose.

Après cette intervention, ces auteurs ont constaté une amélioration incomplète mais nette du diabète. Le malade succomba à la suite d'une reprise évolutive de lésions pulmonaires antérieures. Mais nous notons, dans l'observation des auteurs, qu'il y eut à ce moment-là une poussée diabétique avec acétonurie.

Rathery et Froment (6) ont observé un cas de diabète consomptif insulino-résistant à type de diabète bronzé dont ils purent, pendant dix mois, étudier l'insulino-résistance presque totale. Malgré 300 unités d'insuline, la glycémie était à 3 grammes, la glycosurie à 170 grammes. Soumis au traitement *radiothérapique hypophysaire*, le sujet (après avoir fait un coma diabétique grave dont on le tira grâce à l'injection de fortes doses d'insuline (1 620 unités), à partir de ce moment, répond parfaitement bien aux injections d'insuline. Avec des doses d'insuline plus faibles qu'au début du traitement, la glycémie s'abaisse, et la glycosurie même disparaît ou n'existe plus qu'en très faible quantité. Bien plus, le malade se met à faire des accidents d'hyperinsulinisme. Il semble donc bien que cliniquement on n'ait constaté aucun signe hypophysaire, que la radiothérapie de l'hypophyse ait fait cesser l'insulino-résistance. Rathery et Froment font, du reste, toutes réserves sur la durée de l'amélioration et la nécessité qu'il pourra y avoir de reprendre les séances de radiothérapie.

L'action hypoglycémiante de la *parathyroïde* signalée par Zunz et La Barre (7) avait été expérimentée chez les diabétiques par Ferrannini (8).

Jean Olmer et Jean Paillas ont constaté (9) que les injections intraveineuses d'extrait parathyroïdien abaissent la glycémie. Cette action ne leur paraît pas directe, car il y a absence de modifications de la glycémie locale dans un segment de membre isolé, à la suite d'une injection intraveineuse d'extrait.

III. — PATHOGÉNIE DU DIABÈTE.

Umber expose ses conceptions de la pathogénie du diabète dans un article d'ensemble (10) : « Questions d'actualité et questions controversées dans le domaine du diabète. »

Cet auteur admet que les troubles du métabolisme dans le diabète sont complexes. D'une part il existe des troubles de la formation et de la fixation du glycogène dans le foie et dans les muscles, d'autre part des troubles dans l'utilisation du sucre.

En outre, la synthèse de l'acide lactique dans le muscle est troublée par le manque d'insuline. Le point d'attaque de l'insuline ne se trouve pas seulement dans le foie, mais aussi au niveau des muscles.

L'augmentation anormale de la formation de sucre à partir du glycogène est indépendante du système insulaire, à point de départ du plancher du 4e ventricule. Les glycosuries de cet ordre (*Glycosuria innoceus*) n'ont rien à voir avec le diabète insulaire. Umber estime que ces glycosuries représentent 2 p. 100 des glycosuries.

Le diabète classique est dû à une insuffisance pure du système insulaire. La production de l'insuline est réglée par l'augmentation de la glycémie. Un appareil insulaire héréditairement intact est capable de mobiliser de l'insuline, quel que soit l'appel qu'on lui fasse.

Lorsque héréditairement un sujet présente une

(1) DROUET, VÉRAIN, GRANDPIERRE et PIERQUIN, *Société médicale des hôp. de Paris*, 24 janvier 1936.

(2) MERLE, *Société médicale des hôp.*, 11 janvier 1935.

(3) RATHERY et RUDOLF, *Paris médical*, 4 juillet 1936.

(4) L. CANNAVO, *Il Policlinico*, 15 juin 1936.

(5) CHABANIER, PUECH, LOBO-ONELL et LÉLU, *Presse médicale*, 10, 17 juin 1936.

(6) RATHERY et FROMENT, *Société médicale des hôp.* 4 juin 1937.

(7) ZUNZ et LA BARRE, *Société de biologie*, 1933, p. 1544.

(8) FERRANNINI, *Il Policlinico*, 1er mai 1935 et 1er juin 1935.

(9) JEAN OLMER et J. PAILLAS, *Presse médicale*, 9 septembre 1936.

(10) UMBER, *Deutsche mediz. Woch.*, no 30, 1936.

tare de tout son système endocrinien, l'excès des antagonistes de l'appareil insulaire peut modifier les troubles du métabolisme dus à cet appareil. Ainsi on aboutit à des formes mixtes qu'Umber appelle : formes mixtes extra-insulaires du diabète insulaire. Lorsque l'appareil insulaire est un peu déficient, ces états évoluent vers le diabète vrai.

Nous avons toujours défendu la conception de la pathogénie du diabète qui fait intervenir, dans cette affection, un *trouble pluriglandulaire.*

Léon Képinov (1) conclut, d'après ses études sur le rôle du pancréas, de l'hypophyse et des surrénales dans le diabète expérimental, que la régulation du métabolisme des glucides est réalisée par un mécanisme constitué par un système antagoniste de glandes endocrines, dont les plus importantes sont : le pancréas, l'hypophyse et les surrénales. Le fonctionnement normal de ce mécanisme régulateur dépend de l'intégrité de tout le système.

L'anatomie et *l'histopatholagie* du diabète sucré ont été étudiées dans une importante monographie de Nicola Fucci (2). Ces recherches portent non seulement sur le pancréas, mais également sur les autres glandes vasculaires sanguines et, d'une façon générale, sur tous les organes qui peuvent présenter des modifications au cours du diabète sucré.

IV. — SYNDROMES HYPOGLYCÉMIQUES.

Dans un article d'ensemble, J. La Barre (3) étudie la pathogénie et la thérapeutique des états hypoglycémiques. Cet auteur distingue les hypoglycémies par hyperinsulinémie consécutive à un développement néoplasique des îlots de Langerhans, les hypoglycémies d'origine glandulaire dans le cadre desquelles entre l'hypoglycémie hépatique. En effet, pour J. La Barre, il paraît nettement établi que des lésions anatomiques profondes du foie sont susceptibles d'entraîner des troubles convulsifs graves dus à une baisse importante du sucre sanguin.

En ce qui concerne les hypoglycémies surrénaliennes, hypophysaires et thyroïdiennes, l'auteur ne cite guère de faits cliniques probants de syndrome hypoglycémique. Quant aux hypoglycémies d'origine nerveuse, elles restent du domaine purement expérimental.

J. La Barre signale encore l'hypoglycémie survenant chez les grands brûlés.

Au point de vue de la thérapeutique, La Barre pense qu'en dehors de l'ablation chirurgicale d'un néoplasme langerhansien, nous ne possédons pas de moyens thérapeutiques.

Ce même auteur, avec Zung, signale (4) qu'en provoquant expérimentalement de *l'hyperthermie* par injections de vaccins polyvalents on constate que le sang venant de la veine pancréatique d'un animal en expérience, injecté dans la veine jugulaire d'un animal réactif, provoque chez ce dernier de l'hypoglycémie. Zunz et La Barre en concluent que cette hypoglycémie est sous la dépendance de l'insulino-sécrétion.

Pour combattre les états hypoglycémiques ayant une autre cause qu'une néoplasie, ces auteurs pensent qu'il faut restreindre dans l'hypoglycémie les apports hydrocarbonés, car les apports hydrocarbonés massifs ne feraient que déclencher l'insulino-sécrétion et provoquer une nouvelle phase hypoglycémique.

Nous avons signalé, dans les précédentes revues générales, au fur et à mesure de leur publication, les cas de syndromes hypoglycémiques dus à des *néoplasies langerhansiennes.* Harnapp (5) rapporte un nouveau cas de crises hypoglycémiques chez une fillette de six ans, chez laquelle une intervention chirurgicale a permis d'extirper une tumeur de la taille d'une cerise, et située à l'union de la deuxième et de la troisième portion du pancréas. Il s'agissait d'un adénome insulaire, recouvert de tissu pancréatique sain. Après l'intervention, tout est rentré dans l'ordre. Les troubles métaboliques ont disparu, la glycémie est redevenue normale, et l'enfant, qui était obèse, a repris un aspect normal.

Cathala, Briskas et Mlle Lorrain (6) ont observé un *cas de coma acétonémique avec glycémie basse* (0,32). En même temps, il y avait abaissement léger de la réserve alcaline et du *p*H. Les symptômes de coma se sont dissipés avant que ces manifestations aient été compensées. Au cours de la nuit suivante, il y a eu un nouvel effondrement de la glycémie, de la réserve alcaline et du *p*H, *sans aucune manifestation clinique.* Malgré un régime cétogène, la glycémie revient sensiblement les jours suivants à un taux fixe (0,72), et l'acétonurie disparaît.

Les auteurs font entrer ce cas dans le cadre des accidents dits acétonémiques des acidoses hypoglycémiques de Marañon. Se basant sur le comportement de l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée, Cathala et ses collaborateurs pensent qu'une explication de la crise dite acétonémique pourrait être un état d'hyperinsulinisme. Cette pathogénie a déjà été invoquée par Schiff et par Fanconi.

(1) LÉON KÉPINOV, *Presse médicale,* 21 octobre 1936.

(2) NICOLA FUCCI, Diabete mellito (*Contributa anatoma ed isto patologica,* Bologne, 1935).

(3) J. LA BARRE, *Journal belge de gastro entérologie,* juillet 1935.

(4) E. ZUNZ et LA BARRE, *Arch. internationales de pharmaco-dynamie et de thérapie,* vol. LI, fasc. 2.

(5) G.-O. HARNAPP, *Deutsche mediz. Woch.,* 22 mai 1936.

(6) CATHALA, BRISKAS et Mlle LORAIN, *Société médicale des hôp. de Paris,* 30 octobre 1936.

Ayant constaté qu'un régime pauvre en hydrates de carbone provoque dans ce cas de l'hyperglycémie, qu'un régime riche en hydrates de carbone provoque de l'hypoglycémie, qu'un régime cétogène provoque de l'hypoglycémie sans acétonurie, ces auteurs en concluent que la surcharge du régime en hydrocarbonés provoque l'hypersécrétion d'insuline et est la cause des accidents cliniques.

Léon Binet et J. Marek (1) ont mis en évidence une hypoglycémie notable au cours de l'*intoxication expérimentale par l'amanite phalloïde.* L'injection de sérum glucosé empêche la mort des animaux intoxiqués. Ces auteurs proposent d'employer cette thérapeutique en pathologie humaine.

V. — TROUBLES DU MÉTABOLISME DES GLUCIDES EN DEHORS DU DIABÈTE.

Au cours de *néphrite chronique chez l'enfant,* Debré, Nachmansohn, Julien Marie et Bidon (2) signalent des troubles du métabolisme des hydrates de carbone. Il s'agit d'un type assez particulier de néphrite avec troubles du développement (nanisme rénal), polydipsie, et latence clinique du syndrome azotémique. Dans un des deux cas rapportés par ces auteurs, le trouble du métabolisme hydrocarboné fut mis en évidence par l'existence d'une petite glycosurie et d'une courbe d'hyperglycémie provoquée trop élevée et de trop longue durée.

Chez un enfant présentant des *accidents nerveux.* Robert Debré, Milhit, Julien Marie, Nachmansohn et P. de Font-Réaulx (3) ont constaté de gros troubles de la glyco-régulation.

Les manifestations nerveuses se sont traduites par l'existence d'un coma, avec signe de Babinski bilatéral. La constatation d'acétone et de traces de glucose a amené les auteurs a étudier l'état du métabolisme des glucides.

Les auteurs ont étudié, sous différentes conditions de régime, la courbe de la glycémie. A certains moments, ils ont observé des chutes du taux de la glycémie jusqu'à 0,32, et des poussées d'hyperglycémie à 2gr,68. Tout paraissait se présenter comme si la production d'insuline n'était pas correctement adaptée à son rôle de stabilisation du taux du sucre sanguin.

Debré et ses collaborateurs pensent qu'il faut rapporter le déséquilibre du mécanisme glycorégulateur de cet enfant à un trouble neuro-endocrinien portant sur les centres nerveux et les glandes qui ont la charge d'assurer le métabolisme des hydrates de carbone.

Au cours des *néphrites chroniques de l'adulte,* F. Œfelein (4) étudie les courbes d'hyperglycémie provoquée. Il a toujours obtenu des flèches d'hyperglycémie considérables, sans que jamais il y ait glycosurie. A l'opposé de ce qui se voit dans les glomérulo-néphrites, dans la néphrose, il y aurait de la glycosurie sans hyperglycémie.

Rappelons, à ce propos, les recherches déjà connues de Rathery et Biérry sur l'*hyperprotéidoglycémie* dans les *néphrites chroniques.*

L'*infarctus du myocarde* s'accompagnerait, selon Rab et Rabinowitz (5), d'hyperglycémie et de glycosurie. Ces auteurs pensent, d'après leurs recherches, que ces troubles du métabolisme hydrocarboné ne sont pas l'expression d'un diabète latent, mais le corollaire de la thrombose coronarienne.

Les modifications de la glycémie dans la *nécrose aiguë du pancréas* ont fait l'objet d'une étude importante de Brocq et Varangot (6). Par injection de bile dans le canal pancréatique, ils ont provoqué la nécrose de cet organe chez le chien. A l'encontre de Calzavara, ils n'ont pas observé d'hyperglycémie, alors que, chez les malades atteints de nécrose pancréatique, l'hyperglycémie existe dans 9/10 des cas. Cette hyperglycémie se révèle donc être un test de valeur diagnostique considérable dans les cas de nécrose pancréatique.

Mais il existe des causes d'erreurs, pouvant survenir dans les circonstances suivantes : syndrome abdominal aigu survenant chez un diabétique, douleurs abdominales dans la période de précoma, nécrose aiguë du pancréas ayant provoqué le coma diabétique. L'hyperamylasurie, quoique inconstante, serait dans de pareils cas un élément de diagnostic.

On connaît la difficulté du diagnostic clinique de la nécrose pancréatique aiguë. Et, comme cette affection comporte une abstention chirurgicale, le diagnostic devra, selon Brocq et Varangot, toujours être étayé par l'existence d'une hyperglycémie à jeun au delà de 2 grammes et d'une amylasurie. Lorsque l'hyperglycémie dépasse 2gr,50, le pronostic serait toujours fatal.

(1) Léon Binet et Marek, *Acad. des sc.,* 30 mars 1936. — *Société médicale des hôp. de Paris,* 19 juin 1936. — *Presse médicale,* 9 septembre 1936.

(2) Debré, Nachmansohn, Julien Marie et Bidon, *Société médicale des hôp. de Paris.* 22 janvier 1937.

(3) Robert Debré, Milhit, Julien Marie, Nachmansohn et P. de Font-Réaulx, *Société médicale des hôp. de Paris,* 11 décembre 1936.

(4) F. Œfelein, *Klinische Woch.,* 21 mars 1936.

(5) Rab et Rabinowitz, *The Journal of the American medical Assoc.,* 16 mai 1936.

(6) Brocq et Varangot, *Journal de chirurgie,* février 1937.

VI.— RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LE MÉTABOLISME DES GLUCIDES.

A. — Sécrétine et extrait jéjunal.

Nous avons, dans les précédentes revues générales, signalé la mise en évidence, par La Barre, de l'effet hypoglycémiant de la sécrétine, extraite de la muqueuse duodénale. Nous signalons, cette année, une série de travaux récents sur cette question.

La Barre a pu obtenir un corps purifié, à partir de la sécrétine : l'incrétine.

La sécrétion duodénale paraît jouer un rôle important dans le métabolisme glucidique. Jean La Barre et Pierre Houssa (1) ont constaté que la tolérance aux glucides administrés par voie duodénale est notablement diminuée chez les chiens dont on a, au préalable, atténué beaucoup la réserve en sécrétine de l'intestin par un lavage prolongé à l'acide chlorhydrique. Cet épuisement n'a pas lieu si le lavage se fait à l'eau ordinaire.

Quelques essais thérapeutiques ont été tentés avec l'incrétine. La Barre (2) a employé l'incrétine dans le traitement du diabète. Il en conclut que l'incrétine possède des propriétés antidiabétiques remarquables. Il pense qu'à l'heure actuelle, avec l'association de l'incrétine et de l'insuline, on pourra obtenir les meilleurs résultats. L'avantage de cette association résiderait dans le fait que l'incrétine possède à la fois la propriété de stimuler la fonction endocrine du pancréas et d'agir directement sur la fixation des glucides alimentaires et tissulaires.

D'autres auteurs, G. Duncan, N. Shumway, Th. Williams et Fetter (3), ont obtenu des résultats favorables en employant l'extrait duodénal dans le diabète sucré.

Nous avons signalé, l'année dernière, la découverte, par Rathery, Choay et de Traverse, d'un extrait de la muqueuse jéjunale, à action hypoglycémiante (4).

Chez le chien dépancréaté, le principe jéjunal hypoglycémiant détermine une chute progressive et profonde de la glycémie. En comparant, chez le même animal, les effets de doses équivalentes de principe hypoglycémiant et d'insuline, Rathery et ses collaborateurs ont constaté que, dans leur ensemble, les résultats sont assez sensiblement équivalents, ils diffèrent cependant sur certains points.

La chute avec l'insuline paraît plus rapide, mais la dénivellation globale est moins forte. De plus, si l'on examine les effets tardifs sur la glycémie et la glycosurie, l'action du principe jéjunal paraît plus prolongée. Les auteurs font remarquer que l'extrait jéjunal employé est plus chargé d'impuretés que l'insuline à laquelle ils s'étaient adressés, et ils pensent que ces impuretés ont pu jouer un rôle dans l'allure générale des courbes. Les auteurs font, du reste, toutes réserves sur la nature exacte de ce principe hypoglycémiant et ses rapports avec l'insuline.

B. — Action du sang diabétique sur le sujet normal.

Faisant suite à des travaux déjà anciens de Képinov et S. Petit-Dutaillis, de Rathery et Kourilsky sur l'influence du sang de chien dépancréaté sur la glycémie du chien normal, Rathery, Bargeton et de Traverse ont repris les recherches sur cette question et ont étudié également l'influence du sang humain diabétique sur la glycémie du chien normal (5).

L'injection, au chien normal, de sang frais ou défibriné d'un animal dépancréaté détermine une poussée hyperglycémique tardive, d'une durée variable, mais souvent assez prolongée, dans plus de la moitié des cas. Ce phénomène est indépendant de l'hyperglycémie précoce ; chez certains animaux, cette hyperglycémie tardive est remplacée par de l'hypoglycémie.

Le sang humain de diabétique injecté au chien normal provoque chez ce dernier, de façon inconstante, une poussée hyperglycémique. Il paraît donc probable que, chez certains diabétiques tout au moins, le sang humain renferme une substance hyperglycémiante. Mais les auteurs estiment que l'état réactionnel du chien receveur doit intervenir dans les résultats, qui sont assez inconstants.

C. — Hyperglycémies expérimentales.

Fiessinger et Biron (6) ont étudié les courbes glycémiques comparées, après injection intraveineuse de glucose hypertonique.

A. Biron (7) apporte dans sa thèse une série de

(1) Jean La Barre et Pierre Houssa, *Bull. de la Soc. de biologie*, 1935, p. 538. — *Archives internationales de physiologie*, 1935, vol. XLII, fasc. 2, p. 268.

(2) Jean La Barre, *Ann. et Bull. de la Soc. royale des sc. médicales et naturelles de Bruxelles*, 1935, nos 3, 4.

(3) G. Duncan, N. Shumway, Th. Williams et Fetter, *American Journal med. sc.*, mars 1935.

(4) Francis Rathery, André Choay et Pierre de Traverse, *Acad. des sc.*, 15 juillet 1936. — *Académie des sc.*, 8 juin 1936.

(5) Rathery, Bargeton et de Traverse, *Soc. de biologie*, 12 décembre 1936. — *Soc. de biologie*, 19 décembre 1936.

(6) Fiessinger et Biron, *Comptes rendus Soc. de biologie*, 1933, t. CXIX, p. 839.

(7) A. Biron, De l'utilisation des courbes glycémiques après injection veineuse en pathologie viscérale (*Thèse de Paris*, 1936).

travaux sur ce sujet. L'élévation de la courbe glycémique est minime chez les sujets normaux après l'injection de glucose. Chez les hépatiques, l'élévation est constante. Et chez les rénaux l'épreuve est toujours très élevée.

Nous avons rendu compte, l'année dernière (1), des thèses de Ch. Darnaud sur l'équilibre glycémique et de Lansac sur le stockage lacunaire chez le chien dépancréaté. Ces recherches font à nouveau l'objet de trois importants mémoires publés par A. Baisset, L. Bugnard, Lansac et L. Soula (2) et Baisset, Bugnard, Darnaud et Soula (3).

Charles Vaille (4) étudie les hyperglycémies médicamenteuses et toxiques. En présenee de spartéine, les composés hyperglycémiants verraient leur effet d'autant plus réduit que leur action intéresse plus les centres ou les ganglions. Ainsi, cet auteur différencie trois groupes de substances hyperglycémiantes : *a.* celles dont la spartéine supprime totalement l'hyperglycémie ; *b.* celles dont la spartéine diminue l'hyperglycémie ; *c.* celles dont la spartéine ne modifie pas l'hyperglycémie.

Noël Fiessinger, R. Cattan et F.-P. Merklen (5) apportent les résultats de nouvelles recherches, qui viennent confirmer la complexité du mécanisme de l'hyperglycémie provoquée chez le chien par la ligature brusque et complète de la veine porte. L'hyperglycémie due à la ligature du tronc porte pourrait s'expliquer par une simple adrénalinémie réflexe, due à l'hypotension artérielle qui résulte de l'opération. En effet, cette hyperglycémie se retrouve presque avec la même intensité chez le chien après surrénalectomie.

Baudouin, J. Lewin et Azérad (6) rapportent les résultats curieux de deux séries d'expériences faites sur des chiens auxquels ils ont fait des injections hypertoniques intra-artérielles pour en étudier l'effet sur la glycémie.

De ces deux séries d'expériences, l'une a été effectuée en février-mars, l'autre en mai-juin. La première série a montré l'apparition d'une hypoglycémie notable (fréquemment 50 p. 100 du taux initial) au cours des injections chez la plupart des chiens. La seconde série, au contraire, n'a montré un abaissement de la glycémie que chez un très petit nombre d'animaux, et la chute est moins intense que dans la première série. Les auteurs se demandent si cette discordance dans les résultats n'est pas due aux époques différentes auxquelles ont eu lieu les expériences — et estiment qu'il faut interpréter avec une grande prudence les résultats concernant des recherches de ce genre.

VII. — TRAITEMENT DU DIABÈTE SUCRÉ.

L'insulinothérapie du diabète infantile a fait l'objet du rapport d'Aubertin, au dernier Congrès des pédiatres de langue française (7). En voici les principales données :

Tous les enfants diabétiques sont justiciables de l'insulinothérapie, car, à quelques exceptions près, le diabète de l'enfant est un diabète évolutif. Il faut que le régime soit suffisant pour que l'enfant puisse se développer. Il y a intérêt à ne pas donner trop peu d'hydrates de carbone. L'établissement, le fractionnement et la répartition des doses d'insuline doivent être adaptés aux variations de la glycémie. Les accidents d'hypoglycémie sont fréquents en raison de la labilité de la glycémie dans le jeune âge.

Chez le nourrisson, le pronostic du diabète reste mauvais malgré l'insuline.

D'après Aubertin, l'insulinothérapie permet le développement normal de l'enfant.

En général, le diabète, malgré le traitement, s'aggrave progressivement, nécessitant des doses croissantes d'insuline. La mortalité par diabète chez l'enfant a pu être réduite à 2 p. 100 dans les centres où les enfants peuvent être régulièrement suivis.

Clément (8) envisage également la question du traitement du diabète sucré chez l'enfant Il préconise, pour éviter les accidents d'hypoglycémie si fréquents à cet âge, de laisser toujours dans le régime un *léger excès d'hydrates de carbone*, quitte à garder ainsi une petite glycosurie.

Par ailleurs, cet auteur, à la suite de Mouriquand, estime que, si le petit diabétique doit mener une vie régulière et sans à coup, et si l'on doit lui faire éviter les excès, néanmoins la vie au grand air et un certain exercice sont des éléments qui favorisent l'action thérapeutique du régime et de l'insuline.

Cette remarque est à rapprocher des considérations qu'apporte M. Rudolf sur cette question si importante (9) de l'*exercice physique chez les diabétiques*, car elle conditionne le genre de vie que l'on doit imposer à ces malades.

Rudolf rappelle l'observation de Lawrence

(1) RATHERY et RUDOLF, *Paris médical*, 4 juillet 1936.
(2) BAISSET, BUGNARD, DARNAUD et SOULA, *Le Sang*, nos 2 et 3, 1937.
(3) BAISSET, BUGNARD, LANSAC et SOULA, *Le Sang*, no 5, 1936.
(4) CHARLES VAILLE, Contribution à l'étude des hyperglycémies médicamenteuses ou toxiques (*Thèse de Paris*, 1937).
(5) NOEL FIESSINGER, R. CATTAN et F.-P. MERKLEN, *Société de biologie*, 19 décembre 1936.
(6) BAUDOUIN, J. LEWIN et AZÉRAD, *Société de biologie*, 11 juillet 1936.
(7) AUBERTIN, Rapport au IXe Congrès des pédiatres de langue française, Bordeaux, 28-30 mai 1936.
(8) CLÉMENT, *Presse médicale*, 14 octobre 1936.
(9) MAURICE RUDOLF, Synthèse, juin 1936.

concernant un diabétique traité par l'insuline, menant, en temps ordinaire, une vie très sédentaire. Lors du week-end, ce sujet pratique régulièrement le tennis ou d'autres sports. Et l'expérience lui a montré que, le jour où il jouait au tennis, il devait ramener de 16 unités à 8 unités sa dose d'insuline. Parti en vacances, où ce malade devait faire beaucoup de sport, sa ration d'hydrates de carbone fut doublée, sans rien modifier à la dose habituelle d'insuline. Durant cette période, il ne présenta pas de glycosurie, et il avait augmenté de 4 kilogrammes à la fin du séjour.

Trousseau et Bouchardat insistaient déjà sur cette augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone chez le diabétique faisant régulièrement de l'exercice physique.

Rudolf résume dans cet article les travaux modernes (de Collazo et Barbudo, Sigwald (1), Biancardi, Gerl et Hoffmann, Embden) qui étudient le mécanisme complexe de cette consommation d'hydrates de carbone.

Chez les sujets auxquels on conseillera des exercices physiques modérés, l'horaire à choisir pour ceux-ci sera d'une extrême importance. Rudolf estime qu'on devra éviter de les placer dans les périodes où précisément l'action de l'insuline fait son effet maximum sur la glycémie (période d'ailleurs variable, non seulement avec l'heure de l'injection et les réactions individuelles, mais encore avec les variations spontanées chez le diabétique durant le nycthémère, qui ont fait l'objet de récents travaux (Rathery, Roy et Conte, Vesa, Hatlehöl).

Umber (2) résume l'essentiel de ses conceptions sur le traitement du diabète. *Le principe fondamental*, dit-il, est *d'obtenir l'aglycosurie*. Mais il estime que « de tendre à obtenir une glycémie normale n'est ni réalisable en pratique, ni désirable ».

L'un de nous, avec Froment, n'a cessé, dans de multiples publications, de soutenir la même opinion.

Un diabétique qui supporte 120 à 200 grammes de pain n'a pas besoin, d'après Umber, de traitement insulinique. Un diabétique traité par l'insuline n'a pas besoin de plus de 100 à 160 grammes de pain. Il faut maintenir, même chez le diabétique traité par l'insuline, une restriction des hydrates de carbone. Il n'y a en général aucun intérêt, d'après cet auteur, à donner de très grosses quantités d'hydrates de carbone et d'augmenter en proportion l'insuline.

Insuline protamine. — Dans la toute récente édition de son livre sur « Le traitement du diabète sucré », Joslin (3) annonce, en tête de la préface de cette 6e édition, que la découverte de l'insuline-protamine, par Hagedorn, était d'une telle importance qu'elle nécessitait une réédition de son livre. Joslin estime que cette découverte est le début d'une ère nouvelle et de temps meilleurs pour les diabétiques. Des malades, qui étaient astreints à deux, trois et parfois même quatre injections par jour, pourraient être traités par une seule injection par jour.

En effet, comme on le sait, l'action de l'insuline ordinaire est souvent brève et nécessite une répartition des doses au cours de la journée. Il faut donc multiplier, chez certains sujets, les injections, et cela constitue pour les malades un très grand désagrément.

Aussi, depuis longtemps, on a cherché à obtenir une forme d'insuline qui ne serait utilisée dans l'organisme que lentement, au fur et à mesure des besoins. On peut obtenir, en outre, de cette manière, une économie d'insuline, car l'insuline, lorsqu'on l'injecte à forte dose, est souvent en partie éliminée assez rapidement par les urines.

Les procédés proposés pour allonger le temps d'action de l'insuline sont nombreux et d'inspirations très diverses. Nous avons déjà eu l'occasion ici, dans nos précédentes revues générales (4), de mentionner certains de ces procédés.

Werner et Mongino ont tenté de faire une injection concomitante de rétropituitine. Burgess, Campbell, Osman, Payne et Poulton, de Jongh et Laqueur ont essayé de combiner ou de mélanger l'insuline à de la gomme arabique pour la rendre insoluble. Thiel, Ruhman et Huger ont employé dans le même but la gélatine, Suranyi et Szalai la lécithine, Maxwell et Bischoff, Nitzcsu et Secareanu le tanin et les ferricyanures.

Pour retarder l'absorption de l'insuline, on a également essayé, mais sans résultats bien convaincants, de la mettre en suspension huileuse : insuline huileuse. Nous nous sommes déjà étendus, les années précédentes, sur les résultats très défectueux obtenus avec ce type d'insuline.

Hagedorn et ses collaborateurs (5) sont parvenus à obtenir une combinaison entre une substance protéidique basique, extraite de la laitance de la truite arc-en-ciel et l'insuline, qui leur a donné des résultats satisfaisants en prolongeant l'action de l'insuline.

Divers auteurs ont expérimenté cette insuline-protamine. Krarup (6), dès 1935, donne ses premiers résultats. Des essais cliniques plus larges sont faits par Root, Priscilla Whit, Marble et Stotz (7), par Sprague, Blum, Osterberg, Kepler et Wilder (8),

(1) SIGWALD, L'hypoglycémie, 1 vol., Doin, 1932.
(2) UMBER, *Deutsche mediz. Woch.*, n° 30, 1936.
(3) JOSLIN, *The treatment of Diabetes mellitus*, 1 vol., 1937. Lea et Febiger, Philadelphie.

(4) RATHERY et M. RUDOLF, *Paris médical*, 2 juillet 1932. — *Paris médical*, 1er juillet 1933.
(5) HAGEDORN, JENSEN, KRARUP et WODSTRUP, *Journal of the Amer. Assoc.*, 18 janvier 1936.
(6) KRARUP, G. E. C. Gad. Copenhague, 1935.
(7) ROOT, PRISCILLA WHIT, MARBLE et STOTZ, *Journal of the American Assoc.*, 18 janvier 1936.
(8) SPRAGUE, BLUM, OSTERBERG, KEPLER et WILDER, *Journal of the American Assoc.*, 16 mai 1936.

par Hulst et Vogelenzang (1), par de Jongh (2), par Umber et Störring (3), par Campbell, Fletcher et Kerb (4), Richardson et Bowic (5).

Si certains de ces auteurs sont des enthousiastes de cette nouvelle préparation, d'autres, tels que Umber, tout en reconnaissant qu'elle présente des avantages dans certains cas, sont encore réservés quant à ses possibilités réelles, et demandent, pour se prononcer, une étude plus approfondie de ce produit.

En France, Marcel Labbé et Boulin (6), Rathery et de Traverse (7) ont également étudié l'insuline-protamine. Marcel Labbé et Boulin, sur une expérimentation restreinte (4 malades), n'ont pas obtenu des résultats très satisfaisants. « Il est possible, estiment-ils, qu'une expérience plus longue, rendue réalisable par des stocks plus importants d'insuline retard, modifie notre opinion, mais, pour le moment, les résultats que nous avons obtenus ne nous incitent pas à substituer cette nouvelle insuline à l'ancienne. »

Rathery et de Traverse ont pu étudier les effets de la protamine-insuline chez 15 malades.

Après avoir insisté sur les causes d'erreur dues aux variations spontanées de la glycémie d'un moment à l'autre de la journée chez un même diabétique, Rathery et de Traverse apportent les constatations suivantes :

La combinaison protamine-insuline ne possède pas d'une façon constante la propriété de retarder les effets de l'insuline. Cependant, le plus souvent, son action est plus lente, moins massive et plus prolongée que celle de l'insuline ordinaire.

Cette insuline ne doit pas être utilisée dans les cas où on recherche un effet immédiat, comme dans le coma diabétique. Et il est certain que, chez les sujets qui ont besoin de plusieurs injections d'insuline par jour, on peut obtenir, chez certains d'entre eux, avec une seule injection d'insuline-protamine, les mêmes résultats qu'avec une même dose donnée en plusieurs injections d'insuline ordinaire.

La préparation insuline-protamine paraît donc, d'après Rathery et de Traverse, offrir un certain intérêt et mériter de plus amples recherches. Ils ont l'impression que le procédé peut et doit être amélioré.

Les variations d'action suivant les malades ne surprennent pas ces auteurs, qui estiment que, le diabète étant un syndrome relevant de causes multiples, la simple insuffisance d'insuline ne représente pas le mécanisme exclusif.

Rathery et ses collaborateurs s'attachent actuellement à préciser l'emploi prolongé de l'insuline-protamine.

Sur cette question des insulines à effet retardé. Wolff (8) a publié un article d'ensemble dans lequel on trouvera des renseignements très complets.

Une grande amélioration a encore été apportée à l'association insuline-protamine par l'adjonction de zinc, dont la présence avait d'ailleurs déjà été démontrée dans d'autres insulines.

Cette nouvelle variété d'insuline-protamine, la protamine-insuline-zinc semble être douée de propriétés nettement plus actives que l'insuline-protamine. A l'étranger, un certain nombre de travaux ont déjà paru sur la question. En France, Schwab en a fait l'objet d'une courte note (9) à l'Académie de Médecine. A la même séance, l'un de nous, avec de Traverse, à donné les résultats des constatations qu'il avait pu faire avec ce nouveau type d'insuline qui lui a paru douée de propriétés plus actives que la simple insuline-protamine (10). Mais Rathery et de Traverse ajoutent qu'il ne s'agit pour eux que de conclusions provisoires, car le nombre de sujets qu'ils ont soumis à ce type d'insuline est encore trop restreint.

La chirurgie du diabète. — Quelques tentatives expérimentales ont été faites de traiter le diabète par des interventions chirurgicales. Nous avons signalé l'intervention sur l'hypophyse qu'a fait pratiquer Chabannier. Au point de vue expérimental, Sendrail et Cahuzac (11), Sendrail, Garipuy et Cahuzac (12) ont étudié l'influence de la sympathicectomie péripancréatique sur la glycémie et sur la glyco-régulation.

Cette intervention paraît provoquer l'hypersécrétion d'insuline.

Nous avons déjà signalé, dans une précédente revue générale, les tentatives thérapeutiques faites sur la parotide. C. Mastrosimone (13) a injecté une masse dans les canaux d'excrétion de la glande salivaire et provoqué ainsi un gonflement parotidien. Selon cet auteur, cette opération aurait prolongé la survie des chiens dépancréatés.

René Fontaine, Weill et Mandel (14), chez des chiens dépancréatés, ont fait des surrénalectomies

(1) Hulst et Vogelenzang, *Nederlandsch Tydschrift voor Geneeskunde*, septembre 1936.
(2) J. de Jongh, *Nederl. Tydschrift voor Geneeskunde*, octobre 1936.
(3) Umber et Störring, *Klinische Wochens.*, 21 novembre 1936.
(4) Campbell, Fletcher et Kerb, *The American Journal of the med. sc.*, novembre 1936.
(5) Richardson et Bowic, *The American Journal of the medical sciences*, décembre 1936.
(6) Marcel Labbé et Boulin, *Société médicale des hôp. de Paris*, 6 novembre 1936.
(7) Rathery et de Traverse.
(8) Wolff, *Schweizerisches Mediz. Jahrbrich*, 1937. Benno Schwabe, Bâle.
(9) Schwab, *Académie de médecine*, juin 1937.
(10) Rathery et de Traverse, *Académie de médecine*, juin 1937.
(11) Sendrail et Cahuzac, *Soc. de biol.*, 10 avril 1937.
(12) Sendrail, Garipuy et Cahuzac, *Société de biologie*, 10 avril 1937.
(13) C. Mastrosimone, *Il Policlinico*, 15 décembre 1936.
(14) R. Fontaine, Weill et Mandel, *Congrès français de chirurgie*, 1936, séance du 6 octobre.

unilatérales et des doubles décapsulations surrénales. A l'encontre de Ciminata (1), ces auteurs concluent qu' « il est impossible de guérir par des interventions sur la surrénale, voire par la double décapsulation, un diabète pancréatique ». Par ailleurs, ils n'ont observé aucun effet à distance sur le diabète pancréatique d'une surrénalectomie unilatérale. Cette surrénalectomie provoque une chute plus ou moins marquée, mais très passagère, de la glycémie.

Cures thermales et diabète. — Le XVe Congrès international d'hydrologie, de climatologie et de géologie médicales, qui a eu lieu, en octobre 1936, à Belgrade, a réuni un ensemble de rapports concernant « la cure thermale dans le diabète », qui forment une documentation très complète sur cette question discutée.

Le professeur Akil Moukhtar Ozden examine les *divers modes d'action des traitements mis en œuvre dans la cure thermale* du diabète et essaie de faire la part respective de chacun de ces traitements dans l'amélioration plus ou moins durable, mais indiscutable, de la tolérance aux hydrates de carbone.

Akil Moukhtar Ozden conclut ainsi : « L'étude expérimentale du problème de l'action des eaux thermales est complexe. Nous ne savons pas encore exactement dans quel état se trouvent les ions des eaux thermales. De plus, les sels minéraux provoquent dans l'organisme vivant des actions et des réactions multiples qui diffèrent encore selon le mode de leur association et de leur introduction. Ils exagèrent ou diminuent les sécrétions d'un certain nombre de glandes, et le système nerveux végétatif est soumis de la sorte à diverses influences.

« Il semble cependant que certains ions : OH, calcium, magnésium, cobalt, nickel, cuivre, zinc, bismuth, phosphate, tendent, dans des conditions déterminées, à diminuer la glycémie et surtout l'hyperglycémie provoquée par l'adrénaline, la morphine, la nicotine... Par contre, le potassium, le sodium, l'argent auraient une tendance à augmenter la glycémie. Des études ultérieures démontreront probablement d'une manière plus nette le rôle plus ou moins important que jouent certains ions dans le métabolisme des hydrates de carbone. »

Cette étude a précisément fait l'objet, en partie au moins, de récents travaux, dont Rathery, Lescœur et P. de Traverse (2) apportent les résultats dans leur rapport sur l'*équilibre humoral au cours de la cure thermale chez le diabétique.*

(1) CIMINATA, *Arch. di Pasol e clin. med.*, t. VIII, fasc. 1939. — *Klinisc. Woch.*, n° 4, 1932.

(2) RATHERY, LESCŒUR et P. DE TRAVERSE, *Rapport au XVe Congrès international d'hydrologie*, Belgrade, 1936.

Ce rapport réunit non seulement les recherches originales effectuées par Rathery et ses collaborateurs, mais également les recherches, faites par d'autres auteurs, concernant l'action des eaux thermales sur le métabolisme des glucides.

La première partie du rapport est consacrée à l'exposé des procédés d'étude, car la valeur des résultats est fonction, en biologie, de la rigueur des techniques suivies. Ces auteurs estiment que ces études ne peuvent présenter d'intérêt qu'en fonction de conditions de recherches rigoureusement constantes :

a) Sujets soumis à un régime sensiblement fixe et titrés en hydrates de carbone pendant tout le cours des observations;

b) Effets des cures hydrominérales étudiés non seulement au moment, de leur mise en œuvre mais encore à longue échéance.

La seconde partie du rapport est consacrée à l'étude des modifications humorales consécutives à l'emploi des principales variétés d'eaux thermales utilisées dans le traitement du diabète. Rathery, Lescœur et P. de Traverse exposent les recherches faites sur cette question par divers auteurs et rapportent ensuite une série de travaux personnels qu'ils ont poursuivis pour étudier l'action de certaines eaux dans la cure thermale du diabète.

Les auteurs ont en particulier étudié les effets des eaux bicarbonatées sodiques de Vichy Hôpital et Vichy Grande-Grille, des eaux bicarbonatées calciques de Pougues Saint-Léger et Pougues Source Alice, des eaux arsenicales de La Bourboule, des eaux sulfureuses de Challes.

Ces travaux, méthodiquement poursuivis, avaient du reste fait déjà l'objet de diverses communications (3, 4, 5), et les plus récentes recherches de Rathery et ses collaborateurs sont relatées en détail dans ce rapport.

F. Rathery (6), dans son rapport « Diabète et cure thermale », envisage les *modes d'action de la cure thermale sur l'amélioration du coefficient d'assimilation glucidique.* Ces modes d'action complexes sont schématisés par l'auteur, qui les étudie sous deux aspects :

1° Actions directes de la cure thermale sur le métabolisme glucidique, dont l'amélioration peut ressortir d'une action physico-chimique, d'une action hormonale ou d'une action nerveuse ;

2° Actions indirectes pouvant favoriser le

(3) RATHERY, LESCŒUR et DE TRAVERSE, *Ann. de l'Institut d'hydrologie et de climatologie*, janvier, juin 1935.

(4) RATHERY, ROY et CONTE, *Paris médical*, 6 juillet 1935.

(5) DESGREZ, RATHERY, LESCŒUR, *Académie de médecine*, 21 décembre 1926.

(6) F. RATHERY, Le diabète et la cure thermale (*Rapport au XVe Cong. internat. d'hydrologie*, Belgrade, 1936).

rétablissement ou l'amélioration d'un métabolisme défaillant ou atténuer ses effets sur l'organisme. Ainsi la cure thermale peut intervenir sur le fonctionnement sécrétoire des diverses glandes, sur l'état du tube digestif, sur la diurèse.

F. Rathery estime que ces actions si diverses des cures thermales sont loin d'être de simples vues théoriques, mais leur complexité et leur multiplicité rendent leur étude tout particulièrement délicate. Les divers procédés de cure en usage dans les stations peuvent intervenir, et ce serait une erreur d'admettre que l'ingestion d'eau seule est opérante. L'hydrothérapie, les douches, les bains, les bains carbogazeux, doivent revendiquer également une part dans les effets thérapeutiques obtenus.

Les *indications de la cure thermale dans le diabète sucré* sont étudiées par Rathery, Froment et Dérot (1). Ces auteurs indiquent, comme contre-indications formelles à une cure thermale : *a*. les cas de diabète consomptif grave si, malgré le traitement, le malade est très amaigri, cachectique, avec très forte glycosurie, grosse acétonurie et excrétion abondante d'acide β oxybutyrique, malade que le moindre incident peut amener au coma; *b*. les diabètes avec complications graves associées : tuberculose pulmonaire, grande azotémie, forte hypertension ou insuffisance cardiaque grave.

Par ailleurs, les auteurs pensent que les autres cas de diabète sont le plus souvent justiciables d'une cure thermale, mais ils insistent sur le fait que le malade ne doit pas considérer la cure comme devant remplacer ultérieurement tout traitement, et sur la nécessité pour eux de suivre à la station thermale le régime approprié à leur cas.

C'est précisément les difficultés éprouvées par certains malades pour suivre un régime précis durant leur cure qui ont rendu beaucoup de médecins circonspects sur l'opportunité d'envoyer certains cas de diabète sérieux en cure thermale. Et cependant ces cas, avec une organisation appropriée, doivent pouvoir bénéficier de la cure.

Cette question si importante du *régime des diabétiques en cure thermale* fait l'objet d'un rapport de Rathery, Maurice Rudolf et Fau (2). Après avoir précisé les directives générales qui doivent présider à l'établissement du régime d'un diabétique en cure, ces auteurs étudient les divers régimes spéciaux et les diverses cures qui ont été proposés par certains diabétologues : eure de jeûne, cure de légumes verts de Bouchardat, régime de crudités, régimes dissociés de Soula et Rouzaud (3). Chacun de ces régimes spéciaux présente ses avantages et ses inconvénients, mais ils peuvent trouver leur indication dans certains cas particuliers : les cures de restriction, de légumes verts, de crudités rendront des services chez les diabétiques obèses. Les régimes de crudités pauvres en protides et en sels pourront être d'un grand secours dans l'établissement toujours délicat du régime d'un malade atteint de l'association diabète-néphrite.

La mise en application du régime des diabétiques en station thermale a été résolue de manières très diverses dans les stations thermales, tant françaises qu'étrangères. Rathery, M. Rudolf et Fau apportent sur ce point une documentation complète.

En reprenant une à une les différentes méthodes appliquées, on constate de nombreuses divergences. Chaque station thermale a sa technique un peu particulière.

Cependant, la plupart des techniques appliquées peuvent se ramener à trois types :

1° La cure libre avec application plus ou moins surveillée du régime dans les hôtels ordinaires ;

2° La cure libre avec application du régime dans un restaurant spécial, dit restaurant de régime ou restaurant diététique ;

3° La cure surveillée dans une maison de régime, ou clinique diététique, ou sanatorium.

Voici les conclusions des auteurs sur ces trois possibilités :

L'exécution du régime dans les hôtels ordinaires peut suffire pour les diabètes légers, et encore à la condition qu'il s'agisse de malades éduqués et connaissant leur régime, ayant été bien suivis avant de venir faire leur cure. Elle est mauvaise s'il s'agit de diabète sérieux nécessitant un contrôle alimentaire rigoureux et plus spécialement chez les malades soumis à l'insulinothérapie. Elle est déplorable s'il s'agit de malades non soignés ou mal soignés antérieurement.

La formule du restaurant de régime placé sous la surveillance d'une diététicienne ou d'un médecin est très supérieure à celle de l'hôtel. Les erreurs y sont moins nombreuses, et des régimes assez rigoureux peuvent y être appliqués. Cependant, le point faible est un manque de liaison entre le médecin traitant et la diététicienne. Et aussi elle ne résout pas le problème difficile du séjour dans les stations thermales des diabétiques graves, acidosiques.

La maison de cure et de régime spécialement organisée pour assurer le traitement du diabète

(1) F. RATHERY, FROMENT et DÉROT, Les indications et les effets de la cure thermale dans le diabète sucré (*Rapport au XVe Congrès international d'hydrologie*, Belgrade, 1936).

(2) F. RATHERY, MAURICE RUDOLF et FAU, L'hygiène et le régime au cours du traitement hydrominéral du diabète sucré (*Rapport au XVe Congrès international d'hydrologie*, Belgrade, 1936).

(3) SOULA et ROUZAUD, *Acad. de méd.*, 15 juillet 1930.

est certainement la meilleure formule. Elle ne prend que des malades en traitement. La cuisine de régime est dirigée par une ditététicienne placée sous la surveillance constante du médecin directeur. Le malade logé dans la maison même trouve sur place son régime prescrit, contrôlé et vérifié tous les jours par le médecin lui-même. La maison de cure est complétée par un laboratoire d'analyses et un personnel éduqué. Il devient donc possible ainsi de faire varier aisément et immédiatement le régime suivant les résultats obtenus, et aussi de pratiquer le traitement insulinique sans aucun risque.

C'est assurément là la formule qui donne le plus de sécurité pour envoyer les diabétiques graves en cure thermale.

Par ailleurs, Rathery, Rudolf et Fau envisagent l'hygiène au cours du traitement hydrominéral du diabète. Ils pensent que le changement de milieu, la cure d'air, la possibilité de pratiquer régulièrement l'hydrothérapie et l'exercice physique sont des facteurs accessoires, mais non négligeables de la cure thermale. En effet, l'hydrothérapie et l'exercice physique sont d'excellents adjuvants du traitement chez les diabétiques. L'un de nous (1) a récemment insisté sur ce point.

VIII. — L'INSULINE EN DEHORS DU DIABÈTE

Le traitement de la *schizophrénie* par le choc insulinique est à l'ordre du jour. Cette méthode a été introduite dans la thérapeutique psychiatrique par Sakel (2). Elle consiste à provoquer des manifestations hypoglycémiques répétées par l'insuline, allant jusqu'au coma hypoglycémique avec convulsions. Cette méthode aurait donné des améliorations remarquables et des guérisons, surtout dans des cas pris au début.

C'est un procédé thérapeutique délicat qui demande une surveillance médicale rigoureuse et qui n'est pas dénué de tout danger.

Le traitement de la schizophrénie par le choc insulinique a fait l'objet d'une série de communications à la Société médico-psychologique et d'un important article d'Henri Schæffer, où l'on trouvera une ample documentation sur ce sujet (3).

L'insulinothérapie dans les états non diabétiques de l'enfance a fait l'objet du rapport de Marcel Lelong au Congrès de pédiatrie (4). Dans ce rapport, fort documenté, l'auteur étudie d'abord d'une façon générale l'action physiologique de l'insuline chez le non-diabétique. Il retient comme données valables de l'emploi de l'insuline chez le non-diabétique les suivantes :

L'insuline agissant sur les hydrates de carbone, il est légitime de supposer qu'elle transforme une partie du sucre en substance de réserve. L'action anti-acidosante de l'insuline n'est visible qu'en présence d'une réserve d'hydrocarbonés suffisante. L'insuline paraît aider la fixation de l'eau dans l'organisme. Elle paraît également agir sur la fixation des lipides, protides et sels minéraux, en améliorant le métabolisme glucidique ; mais cette action ne s'exerce que lorsqu'un apport alimentaire suffisant et équilibré est assuré.

L'insuline a certainement une action nette de stimulation sur le tube digestif. Mais cette action n'est provoquée, d'après Lelong, qu'à des doses « hypoglycémiantes ».

Le rapporteur étudie ensuite l'emploi de l'insuline dans les *états de dénutrition chronique chez le nourrisson et chez l'enfant.*

Chez le nourrisson, les indications seraient : 1° l'anorexie sans cause organique importante ; 2° la déshydratation ; 3° les cas où l'on peut mettre en évidence un trouble du métabolisme hydrocarboné. Il y a contre-indication à l'emploi de l'insuline dans la chute de poids initiale du nouveau-né, dans les dénutritions où il existe une étiologie organique prédominante, dans l'athrepsie vraie.

Chez l'enfant, l'insulinothérapie donne de nombreux échecs, et son emploi a beaucoup moins intéressé les pédiatres que chez le nourrisson.

Dans les *états de déshydratation aigus*, Lelong ne met nullement en doute l'utilité d'injections massives de sérum glucosé. Mais l'adjonction d'insuline lui paraît plus dangereuse qu'utile.

Dans les *vomissements périodiques avec acétonémie*, chez l'enfant, l'emploi de l'insuline ne paraît indiqué que dans les formes prolongées. Mais, même dans ces cas, l'insuline n'est qu'une médication d'appoint. Le traitement essentiel reste la glycosothérapie associée à l'alcalinisation.

Dans les états d'*acidose post-traumatique et post-opératoire*, le traitement glucosé intensif reste, d'après Lelong, la base du traitement. On pourra y associer l'insuline. Mais l'auteur ne veut pas donner à ce sujet d'opinion personnelle.

(1) MAURICE RUDOLF, Synthèse, juin 1936.

(2) SAKEL, *Neue Behandlungsmethode der Schizophrenie*, 1 vol., Vienne 1935, Perles.

(3) MULLER, *Soc. médico-psycholog.*, 23 novembre 1936. — SCHMIDT, *Soc. médico-psycholog.*, 23 novembre 1936. — H. BERSOT, *Soc. médico-psychologique*, 23 novembre 1936. — GUIRAUD et NODET, *Société médico-psychologique*, 23 novembre 1936. — CLAUDE et RUBENOVITCH, *Société médico-psychologique*, 23 novembre 1936. — BAUER, *Soc. médico-psychologique*, 23 novembre 1936.

(4) MARCEL LELONG, *Rapport au IX[e] Congrès des pédiatres de langue française*, Bordeaux, 28-30 mai 1936.

LE ROLE DES FORMATIONS ACCESSOIRES ET ECTOPIQUES EN PATHOLOGIE ENDOCRINIENNE (1)

PAR

Paul SAINTON

La tendance actuelle, sous l'impression des succès obtenus dans le traitement des syndromes d'hyperendocrinie par l'ablation plus ou moins complète d'une glande, est d'envisager la pathologie des glandes endocrines sous un aspect simpliste et de croire que lorsqu'on a enlevé la glande principale on a supprimé la fonction. Cette conception n'est pas toujours exacte ; il ne faut pas ignorer le rôle que peuvent jouer, dans certains cas, les formations glandulaires dites accessoires : car, d'une part, leur ablation est susceptible de causer des accidents de déficit graves, d'autre part leur entrée en jeu peut jouer un rôle supplétif dans les syndromes endocrinoprives.

C'est un chapitre de la pathologie endocrinienne qui a été jusqu'ici peu étudié et qui mérite cependant de faire l'objet de nouvelles recherches. Pour l'exposer d'une façon claire, il est nécessaire de prendre des exemples et de réunir des faits.

***

La constatation clinique qui m'a inspiré le sujet de cet exposé a trait à la *pathologie thyroïdienne.*

Il s'agissait d'une jeune fille de quatorze ans, amenée par sa mère, le 17 octobre 1936, à ma consultation ; elle présentait un myxœdème évident : facies lunaire, bouffissure de la face, teint cireux, adiposité au niveau de l'abdomen et des fesses, infiltration des membres inférieurs en étaient les symptômes. Le pouls était faible et ralenti à 56, la pression artérielle était de 12-8. Les urines étaient peu abondantes, les selles rares. Une lenteur de l'activité psychique complétait le tableau classique. La palpation ne permettait de déceler aucune trace de la thyroïde cervicale. La menstruation était irrégulière. Un métabolisme basal antérieur avait été de — 15. La mère de cette jeune fille était porteuse d'un goitre. L'hypothèse d'un myxœdème spontané était vraisemblable ; c'est à la fin de l'interrogatoire que nous fut appris que la malade avait été opérée le 25 novembre 1934, par le professeur Lemaître, d'une tumeur de la base de la langue ayant pris un accroissement de volume très rapide en deux mois. Je fus assez heureux pour retrouver, grâce à l'obligeance de M. Lemaître, non seulement la description de l'acte opératoire, mais encore les coupes histologiques de la tumeur enlevée, qui me furent communiquées par le Dr Ardoin, chef de laboratoire de la clinique d'oto-rhino-laryngologie. Il s'agissait d'un goitre hyperplasique diffus ; les vésicules thyroïdiennes étaient en certains points de taille très irrégulière avec la conservation de la structure générale de la glande ; la colloïde était dense et rétractée, d'aspect homogène, parfois creusée de minuscules cavités arrondies remplies de coagulum granuleux, dans d'autres il y avait de petites vésicules entassées dans les cloisons intertubulaires.

L'épithélium, reposant sur une très mince couche de tissu collagène, est formé d'une seule assise de cellules cubiques à protoplasma faiblement acidophiles. Dans certaines vésicules, l'épithélium est surélevé, cylindrique ; en quelques points il existe un aspect festonné ou villeux, l'épithélium proliféré envoyant des papilles endo-vésiculaires déformant la cavité. On voit, dans d'autres endroits, des vésicules exogènes et des zones d'hémorragies interstitielles.

La malade fut soumise à un traitement par la thyroxine ; le métabolisme basal remonta à + 14, l'obésité diminua, l'activité revint ; quelques symptômes de basedowisme firent cesser le traitement. L'ablation d'un goitre lingual suffit donc à provoquer le myxœdème.

Des observations analogues, dont je ne citerai que quelques-unes, ont été signalées. Tel est le cas de Lahey (de Boston), dans lequel le métabolisme basal, de + 2 avant l'opération, descendit à — 18 douze jours après. Il remonta à + 19 sous l'influence du traitement thyroïdien pour s'abaisser à — 18. Tel aussi le cas de Mouro et Logan Taylor qui, quatre ans après l'ablation de la tumeur linguale, virent appa-

(1) Conférence du dimanche faite à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu (M. le professeur Carnot), le 16 février 1937.

raître du myxœdème, de l'obésité avec refroidissement des extrémités, de la somnolence, qui cédèrent également à la thérapeutique.

Les goitres linguaux ont un caractère particulier, c'est d'être très vasculaires ; parfois même ils peuvent être le siège d'hémorragies au moment des règles. L'ablation d'un goitre lingual est souvent suivie de myxœdème, parce que le corps thyroïde cervical est absent ; au cours de son évolution, l'ébauche thyroïdienne s'arrête à la base de la langue. Il s'agit, comme l'ont très bien montré Bérard et Dunet, d'un phénomène d'arrêt de progression.

Des cas de myxœdème analogue ont été observés à la suite de l'ablation de goitres situés latéralement, ou même de goitres péri ou rétro-œsophagiens.

Ratschke a apporté à l'étude de ces cas une donnée importante : c'est que l'ablation de la thyroïde ectopiée peut être suivie de tétanie, parce que, chez certains sujets, les parathyroïdes suivent le destin de la glande aberrante et sont situées dans son voisinage, au lieu d'être placées à côté de la glande principale.

Ce même auteur a signalé des cas dans lesquels la formation aberrante rétro ou péri-œsophagienne peut être le siège d'un adénome avec provocation d'un syndrome basedowien.

J'observe en ce moment une malade atteinte de goitre exophtalmique, chez laquelle, alors que la thyroïde cervicale est peu volumineuse, existe dans la région sous-maxillaire une tumeur d'une grosse noix mobile ayant la consistance du tissu thyroïdien adénomateux, qui n'est certainement pas étrangère à la production du syndrome.

Je puis citer un cas dans lequel l'*existence d'une thyroïde accessoire dans la région sous-maxillaire* fut vraiment providentielle ; il s'agit de la malade atteinte de tétanie chronique post-opératoire dont j'ai publié l'observation en 1922, en collaboration avec Péron, et qui a fait l'objet d'examens biologiques qui ont été rapportés dans la thèse classique de Turpin. Elle n'avait présenté, à mon grand étonnement, aucune trace de myxœdème. Dès 1922, il était noté qu'il existait « dans la région sous-maxillaire droite, entre le bord antérieur du muscle sterno-mastoïdien et le bord inférieur de la mâchoire, une tumeur ovalaire, à grand axe vertical, arrondie, de consistance ferme, mobile ; son volume est celui d'un œuf de pigeon. Il s'agit probablement d'une thyroïde aberrante ». En 1932, cette tumeur avait augmenté de volume ; une biopsie faite incomplètement n'amena que du tissu conjonctivo-adipeux. En 1935, la malade devint plus nerveuse, elle eut de la tachycardie, des bouffées de chaleur, la tumeur augmente de volume, le métabolisme basal était de + 16. Une biopsie pratiquée révéla qu'il s'agissait bien d'une thyroïde aberrante, devenue adénomateuse avec hyperfonctionnement. Que serait-il arrivé s'il y avait eu ablation totale de cette thyroïde accessoire ? Il y aurait eu sans doute du myxœdème. La tendance adénomateuse est le témoin d'une activité fonctionnelle de la glande ectopique.

***

Ce qui se passe dans la pathologie thyroïdienne se passe également dans la *pathologie parathyroïdienne*.

Le rôle des formations accessoires aberrantes peut être considérable. Je rappellerai ici succinctement un cas d'ostéite fibrokystique de Recklinghausen, qui a fait l'objet de divers travaux en collaboration avec Jacques Millot et Lichtenberg, et dont l'observation a été citée dans les thèses de Blumen et de Lièvre. Il s'agit d'un syndrome typique avec aspect pagétoïde ayant débuté dans l'enfance ; je n'insisterai ni sur les déformations osseuses, ni sur les caractères radiologiques. Les examens ont montré une calcémie de $1^{gr},50$, une diminution de la chronaxie. Le 8 janvier 1931, le professeur Cunéo enlève les parathyroïdes inférieures ; une est en état d'hyperplasie, une autre est atteinte d'un adénome circonscrit éosinophile typique. Malgré l'ablation, il n'y a amélioration notable ni du syndrome clinique, ni du syndrome biologique. La calcémie est à peine diminuée, la calciurie est moins marquée, mais la radiographie décèle des calcifications dans les canalicules urinifères. Des interventions locales sur le maxillaire supérieur n'amènent aucun résultat ; la radiothérapie tentée des parathyroïdes donne un semblant d'amélioration de l'état général.

Deux ans après l'intervention, les parathyroïdes supérieures sont explorées, mais non trouvées; par contre, le professeur Cunéo

découvre une grosse tumeur, du volume d'une grosse noix, juxtaposée au tissu thyroïdien sous la capsule, se composant de plusieurs nodules. L'examen d'un de ceux-ci montre qu'il est formé de cellules épithéliales arrondies ou polygonales tassées les unes contre les autres, groupées en travées, en palissades, en lobules entourant une substance colloïde. Le cytoplasme est abondant, granuleux, éosinophile, le noyau est très basophile central avec chromatine en petites mottes. Mais, dans les autres nodules, l'aspect est tout différent, il y a désorganisation architecturale du lobule. Il y a des monstruosités nucléaires, des mitoses nombreuses ; certaines cellules sont en voie de nécrose avec noyau en pycnose. En résumé, il y a une prolifération intense, anarchique, témoignant d'une transformation maligne. Le malade succomba dans un état cachectique. Il nous fut permis d'en faire l'autopsie, qui ne put être aussi complète que nous l'aurions désiré. Nos investigations portèrent sur la région parathyroïdienne, où il nous fut impossible de déceler aucune formation tissulaire ; mais, à l'endroit où se trouve habituellement le thymus, il existait une languette de tissu thymique, au milieu duquel existaient trois adénomes parathyroïdiens éosinophiles à l'examen histologique. La cause des insuccès thérapeutiques nous apparaissait ; il persistait, malgré les ablations successives, des parcelles de tissu parathyroïdien adénomateux actif.

Parmi les observations publiées, celle de Mandl, dont le cas princeps date de 1925, se rapproche de la nôtre : après avoir enlevé un adénome parathyroïdien du volume d'une noisette, il pensa son malade guéri ; mais, en 1932, il y eut une extension et une accentuation des lésions osseuses ; en 1933 se montrèrent des calculs rénaux et des coliques néphrétiques. Mandl intervient à nouveau et trouve deux parathyroïdes normales dans les lobes thyroïdiens. A la suite de cet insuccès, il y eut une polémique entre Mandl et Kienbock, qui considère qu'il s'agissait non pas d'une maladie de Recklinghausen, mais d'une maladie de Paget. Il semble, cependant, que l'interprétation de Mandl soit exacte. Ce chirurgien est persuadé que, s'il a enlevé trois parathyroïdes sans provoquer d'accidents de tétanie, c'est qu'il existe encore une tumeur ou reconstruction (*neubildung*) parathyroïdienne ayant une action défavorable sur l'état général, le sang et l'urine. Dans le cas du captain Martel, Churchill et Cope trouvèrent des parathyroïdes normales, et ce n'est qu'à la septième intervention qu'ils découvrirent une tumeur parathyroïdienne dans le médiastin antérieur.

* * *

Les *formations thymiques accessoires* sont très nombreuses ; j'en fais une simple mention, car, dans le doute où l'on est encore sur la nature endocrinienne du thymus, il n'existe aucune notion sur le rôle de ces formations aberrantes. Nombreux sont les lobules juxtathyroïdiens plus ou moins adhérents au corps thyroïde (Jendrassik) ; parfois, il y a même continuité tissulaire thyroïdienne et thymique (Grégoire). Il y a aussi des glandules interthyrothymiques, juxtacarotidiennes, intraparathyroïdiennes.

* * *

De même qu'il existe des formations goitreuses dans les corps thyroïdes aberrants, de même il existe des formations pathologiques dans les *glandes hypophysaires*, susceptibles d'amener une viciation de la sécrétion pituitaire.

La glande antéhypophysaire, partie du pharynx, remonte par le canal cranio-pharyngien pour arriver jusqu'à la place qu'elle occupe dans la selle turcique ; de même qu'il existe une thyroïde linguale, il peut exister une hypophyse pharyngée. Le long du trajet ascensionnel vers la base cérébrale, des formations accessoires s'arrêtent en chemin, elles ont tous les caractères histologiques de l'antéhypophyse. Elles sont l'origine des cranio-pharyngiomes dont les uns peuvent être intrasellaires, d'autres sous-hypophysaires, d'autres enfin développés dans la tige pituitaire. Cette classe de tumeurs est composée d'espèces différentes adamantinomes, tumeurs de la poche de Rathke, carcinomes, tératomes.

De toutes ces tumeurs, les moins connues au point de vue endocrinien sont celles qui dérivent de l'hypophyse pharyngée. On sait qu'il persiste non seulement chez l'enfant, mais encore chez l'homme adulte des nodules de substance antéhypophysaire dans la mu-

queuse pharyngée. Certains cas de syndromes, étiquetés myxœdèmes, survenus à la suite de l'ablation des amygdales, sont sans doute sous la dépendance d'une insuffisance hypophysaire. Morelle (de Louvain), dans son rapport au Congrès de Bruxelles, a insisté à la suite de Bircher sur l'origine de certains myxœdèmes. J'ai publié, en collaboration avec Rathery, il y a bien longtemps, un cas passé inaperçu, en raison des notions incomplètes existant alors sur la question. Il s'agissait d'une malade de dix-huit ans ayant l'aspect d'une myxœdémateuse. L'autopsie démontra qu'il existait chez elle une tumeur kystique intrasellaire se prolongeant jusqu'au niveau du pharynx. Le fait étonnerait moins, à l'heure actuelle, où l'on connaît les relations thyro-hypophysaires.

***

Les observations précédentes montrent que la pathologie endocrinienne est, en réalité, plus complexe qu'on ne l'imagine. Il existe de véritables systèmes glandulaires chez les animaux supérieurs, bien que le plus souvent le tissu hormonogène soit concentré dans une formation prépondérante.

D'où vient que ces formations thyroïdiennes, parathyroïdiennes génératrices d'adénomes ou facteurs d'insuffisance en cas d'ablation soient ainsi réparties. C'est qu'au cours de l'évolution embryologique elles effectuent des migrations.

Il me paraît intéressant de rappeler que toutes ces formations partent de la même région et qu'il existe un *véritable centre endocrinogène pharyngien.*

De ce centre partent, dans la direction supérieure, vers les centres nerveux, les formations hypophysaires. Les unes arrivent à destination, comme les éléments qui forment l'antéhypophyse; d'autres s'arrêtent en route, les unes au milieu du trajet, comme les hypophyses craniennes sous-hypophysaires; d'autres s'arrêtent dès leur départ, comme l'hypophyse pharyngée.

Pour la thyroïde et les parathyroïdes, le centre est le même, le point de départ est très voisin. La formation thyroïdienne médiane arrivée à la langue ne va pas plus loin, et la glande principale est à peu près absente ; d'autres formations descendent plus bas et sont l'origine de kystes thyréoglosses. Les formations latérales peuvent être arrêtées dans la région sous-maxillaire ou être relativement indépendantes du tissu thyroïdien de l'ébauche médiane. Parfois, ces îlots endocriniens descendent plus bas ; sous-thyroïdiens, ils peuvent être l'origine de goitres plongeants et surtout de goitres rétro et latéro-œsophagiens.

Plus irrégulières en nombre aussi bien qu'en situation sont les parathyroïdes, si bien que la plupart des adénomes parathyroïdiens dans un assez grand nombre de cas ont été trouvés en dehors du siège normal des glandes.

Certains îlots aberrants ou ectopiques provenant d'une glande s'emboutissent dans une autre glande, telles les formations parathyroïdiennes dans la thyroïde ; d'ailleurs, quelques-uns d'entre eux ont une continuité tissulaire, témoignant d'une migration simultanée, comme cela a lieu pour la thyroïde et les parathyroïdes.

Si l'on veut faire une classification de ces glandes accessoires, elles peuvent être divisées en :

1° *Formations juxtaposées à la glande principale.* Elles comprennent :

Celles qui sont reliées à elle par un pédicule et qui sont de *fausses formations accessoires* ;

Celles qui sont simplement *juxtaposées côte à côte*, sans interposition autre qu'une mince lame de tissu conjonctif, une zone étant formée par une zone d'un tissu glandulaire, l'autre par une zone d'un autre tissu glandulaire, comme certaines formations parathyroïdiennes, juxtathyroïdiennes ;

Celles qui sont *incluses dans le tissu glandulaire* lui-même et entourées de tous côtés par lui. Telles sont les inclusions thymo-thyroïdiennes, parathyrothymiques, parathyrothyroïdiennes ;

Celles qui *sont indépendantes de la glande principale et situées loin d'elle.* On peut citer les formations thyroïdiennes intralinguales, latéro-cervicales, rétro-œsophagiennes et para-aortiques ; les formations salivaires égarées dans l'hypophyse (Cahanne). Ce sont les *formations ectopiques* ;

Enfin, *celles dans lesquelles les éléments de deux systèmes essaiment ensemble simultanément*, comme le fait se rencontre pour la thyroïde et la parathyroïde (Ratschke) qui sont juxtaposées dans les formations aberrantes.

Quel est le rôle de ces formations dans les

états pathologiques ? Il est variable. A l'état physiologique, la glande principale ayant un fonctionnement normal, les glandes accessoires restent ou paraissent rester silencieuses.

Mais, si cette glande devient déficiente, alors interviennent les formations accessoires, qui deviennent des *organes de secours*. Ces glandes prouvent alors qu'elles ont un potentiel actif en suppléant la glande malade et en empêchant l'apparition d'un syndrome d'hypofonctionnement; parfois même, dans ce cas, elles sont le siège d'une prolifération hyperplasique allant jusqu'à un processus tumoral. Enfin, il y a des cas où les adénomes des glandes accessoires ou ectopiques peuvent être la cause de syndromes d'hyperfonctionnement. Cecil Joll insiste sur ce fait que, dans certains cas d'hyperthyroïdie, toute la glande peut être représentée par des masses existant en dehors du siège habituel de la thyroïde, et que la somme du tissu total des glandes accessoires peut être supérieure à celle de la masse tissulaire conglomérée.

On peut se demander dans certains cas, comme dans celui de l'adénome parathyroïdien en voie de dégénérescence maligne, dont il a été question plus loin, et où des formations intrathymiques ont été trouvées, si ces formations, au lieu d'être développées dans des îlots de tissu parathyroïdien aberrants n'étaient pas simplement des formations métastatiques. Cette objection, qui a sa valeur, peut être réfutée parce qu'il est fréquent dans toute la série animale de trouver des parathyroïdes aberrantes et que leur distribution ne paraissait pas en rapport avec une distribution vasculaire.

***

Jusqu'ici, il n'a été question que des glandes accessoires sus-diaphragmatiques, qui prennent leur origine embryologique dans le centre endocrinien pharyngé. Il est nécessaire, pour que notre étude soit complète, de voir si des faits analogues ont été constatés en étudiant les formations endocriniennes, abdominales ou sous-diaphragmatiques. Schématiquement, elles peuvent être divisées en deux groupes : un *groupe abdominal supérieur* représenté par le pancréas, un *groupe abdominal inférieur* représenté par les glandes surrénales et les glandes génitales.

Le rôle que peuvent jouer les *pancréas accessoires* dans la physiopathologie insulienne n'a guère été soulevé, et cependant il existe des formations langerhansiennes aberrantes juxta-duodénales, hépatiques, juxta-spléniques. Il existe, en effet, des *formations mixtes pancréatico-spléniques*, dans lesquelles un pôle est splénique et l'autre pancréatique, si bien qu'il y a une zone de transition entre les deux tissus, dans laquelle il y a métaplasie par diérèse, ce qui élimine l'idée d'inclusion embryonnaire possible.

Ces formations accessoires différenciées ont-elles un rôle dans l'élaboration de l'insuline et dans les syndromes insuliniques ? Il y a lieu de se demander s'il ne faut pas attribuer à des formations de ce genre l'action de certains extraits spléniques dans le diabète constatée par Fiessinger : est-ce à des îlots tissulaires pancréatiques qu'il faut attribuer aussi l'élaboration de l'insuline par la muqueuse duodénale, comme l'ont signalé Rathery et de Traverse ?

***

Les formations glandulaires accessoires abdominales inférieures sont constituées par les éléments endocriniens qui ont pour point de départ embryologique l'éminence génito-surrénale.

Les *surrénales accessoires* sont nombreuses ; elles comprennent trois variétés :

Des *surrénales accessoires vraies*, constituées comme les glandes principales par du tissu chromaffine et par du tissu cortical, elles sont rares et sont situées au voisinage du plexus solaire ;

Des surrénales formées exclusivement par du tissu cortical ou *corpuscules interrénaux* ; elles ont été divisées en trois groupes : 1° un groupe rénal qui se trouve dans le tissu conjonctif entourant la glande principale et le plexus solaire, sous la capsule d'enveloppe du rein ; 2° un groupe situé dans la cavité rétro-péritonéale, le long de la veine spermatique, près du psoas et de l'articulation sacro-iliaque ; 3° un groupe génital constitué par les glandules de Marchand; elles sont situées chez l'homme dans le rete testis, dans l'épididyme et près de l'organe de Giraldès, chez la femme dans le ligament large, le mésosalpinx (Le Lorier, Isidor

et Calvet). Ces formations accessoires, d'après Jacques Millot, se présentent sous la forme de nodules petits, jaunâtres, de la taille d'un pois, comparables à des dépôts de cholestérine. A l'examen histologique, leur tissu est constitué par du tissu cortico-surrénalien typique, avec éléments volumineux, spongiocytaires, à côté desquels se trouvent de petites cellules disposées en zones fasciculées et en lobules. Le stroma conjonctif est assez réduit, comme celui de la corticale.

Quant aux *formations surrénales*, elles peuvent être l'origine des formations adénomateuses qui constituent les *tumeurs de Grawitz* : elles donnent lieu à un syndrome d'hyperfonctionnement surrénal dont l'expression clinique est l'association d'hirsutisme et de puberté précoce.

W.-A. Downes et L.-G. Knox (de New-York) en ont rapporté un cas typique. Une petite fille de trois ans et demi a une augmentation de volume de l'abdomen, de la diminution de l'appétit et des forces. Son aspect morphologique est notablement supérieur à celui de son âge. Les organes génitaux externes sont très développés, les poils du pubis sont très abondants ; l'enfant se livre à la masturbation. En raison de la présence d'ascite, le diagnostic de péritonite tuberculeuse est porté. On pratique une laparotomie et, à la place de l'ovaire droit, on trouve une tumeur du volume d'une orange, rattachée par un pédicule au ligament large. L'examen histologique montre qu'elle est formée de cellules ayant tous les caractères des cellules fasciculées de la surrénale. L'intervention est suivie au bout de quelques semaines de la cessation des troubles d'hypersexualité et de la régression du système pileux, qui tombe. Un cas très analogue a été rapporté par Gaudier (de Lille) chez une fille de quatre ans, avec même puberté précoce.

Le syndrome présenté est donc absolument semblable à celui que provoquent les tumeurs des surrénales principales.

***

En pathologie génitale, l'existence de *formations ovariennes* accessoires joue sans doute un rôle de suppléance, chez certaines femmes, à la suite de la castration. Cornil et Fiolle ont étudié des formations ovariennes, utérines et para-utérines, en voie d'hyperplasie à la suite de cette intervention ; il existe à l'état normal des ovaires aberrants, représentés par des centres de cellules germinatives dans le ligament large, dans le repli vésico-utérin ; on est encore mal renseigné sur leur potentiel hormonal en cas de déficience des glandes principales.

Des ébauches ovariennes peuvent s'égarer dans le testicule et jouer un rôle dans la réalisation d'états intersexuels frustes.

***

Il faut donc conclure de l'exposé des faits précédents qu'il y a lieu de tenir compte de l'importance des formations ectopiques ou aberrantes dans la pathologie endocrinienne. Satellites négligés, souvent passifs, elles peuvent venir au secours d'un organisme en déficience hormonale à la suite de la carence de la glande principale ; leur intervention peut servir à expliquer des résultats thérapeutiques paradoxaux. Il y a, dans l'organisme, non point seulement des glandes, mais de véritables systèmes à fonction endocrine et qui sont solidaires avec la masse endocrinienne agglomérée dans un seul organe.

Lorsqu'un chirurgien a enlevé en totalité ou en quasi-totalité une glande thyroïde, il ne sait point exactement la quantité de tissu fonctionnel qu'il a laissée. Il en est ainsi dans la thyroïdectomie dite totale ; quoi qu'en pensent certains chirurgiens américains, il n'est pas sûr qu'après une telle exérèse il n'existe pas quelque part des formations thyroïdiennes aberrantes qui, jusque-là sommeillantes, se réveillent.

Cette possibilité est pour nous une raison d'admirer les précautions prises par l'organisme pour assurer la continuité de la fonction endocrinienne et la défendre non seulement contre une atteinte morbide, mais encore contre le chirurgien trop radical. L'affirmation que la thyroïdectomie totale est physiologiquement permise, discutable en ce qui concerne la glande, n'est pas prouvée si elle comprend le système thyroïdien tout entier.

DIABÈTE SUCRÉ ET MYXŒDÈME

PAR

R. BOULIN, UHRY et KAPLAN

L'association du diabète à la maladie de Basedow est une éventualité bien connue. Sa fréquence par rapport à l'ensemble des cas de diabète s'élèverait, d'après Joslin, à 1,5 p. 100. A défaut d'un diabète véritable, les états hyperthyroïdiens s'accompagnent habituellement d'une augmentation modérée de l'aire d'hyperglycémie alimentaire, parfois d'une élévation discrète de la glycémie basale, souvent d'une hypersensibilité à l'insuline.

Dans le myxœdème et, d'une manière plus générale, dans les états hypothyroïdiens, le diabète est exceptionnel, nous le verrons. Par contre, on peut observer des troubles modérés de la glycorégulation, dont l'existence, la nature et la fréquence ne sont pas appréciées par tous les auteurs d'égale façon.

C'est ainsi que Grey, G. Hill, Geyelin trouvent une glycémie normale, alors que Janney et Isaacson signalent qu'elle est abaissée. Weinstein admet également un abaissement de la glycémie et signale, en outre, une augmentation de la tolérance hydrocarbonée Bret, Smith et Hill reconnaissent que la glycémie est basse en pareil cas, mais estiment, par contre, que la courbe d'hyperglycémie alimentaire est anormalement élevée et prolongée, et le seuil élevé. Sendrail constate une glycémie normale et une sensibilité à l'insuline accrue. Baudouin, Azerad et Lewin observent des faits variables, glycémie normale ou un peu abaissée, aire d'hyperglycémie normale ou un peu accrue, sensibilité à l'insuline normale ou exagérée.

Nous avons nous-mêmes fait pratiquer une épreuve d'hyperglycémie alimentaire chez quatre myxœdémateux non diabétiques. Voici le résultat de ces épreuves :

					Moy.
Glycémie à jeun	0,99	0,81	0,90	1,11	0,92
Flèche d'hyperglycémie	0,60	0,47	0,65	1,56	0,82
Aire d'hyperglycémie.		0,70	0,43	2,42	1,18

Au total, la glycémie basale est normale, mais plutôt faible ; la flèche et l'aire d'hyperglycémie alimentaire sont modérément accrues, comme le fait s'observe d'une manière très banale dans une multitude d'états (obésité, infections, etc).

***

Si ces troubles discrets de la glycorégulation sont fréquents dans le myxœdème, par contre le diabète s'y montre exceptionnel. Weinstein, dans un excellent travail consacré à cette question, n'a pu en collationner que 13 cas, auxquels il ajoute 2 cas personnels, soit 15 au total. On peut y joindre 2 cas de Gordon, 1 cas de Levidblom, 3 cas de Gephart, ce qui porte à 21 les observations publiées à cette date.

Nous ne sommes, d'ailleurs, nullement convaincus que toutes ces observations aient trait indiscutablement à de véritables cas de myxœdème associés au diabète. Certaines de ces observations, en effet, s'appuient presque exclusivement sur l'abaissement du métabolisme basal pour affirmer l'existence du myxœdème. Or il faut savoir qu'hypométabolisme et hypothyroïdie ne sont pas synonymes. On peut observer, au cours du diabète, des abaissements importants du métabolisme basal qui sont en relation non pas avec l'insuffisance de la fonction thyroïdienne, mais avec l'insuffisance de la ration alimentaire. Ce sont là des faits bien connus, dont l'existence a été mise en évidence par les belles recherches de Benedict et Joslin, de Wilder, Boothby et Beeler, de Gephart.

Ces hypométabolismes par insuffisance alimentaire peuvent atteindre des chiffres très élevés : 37 p. 100 dans un cas de Gephart, Aub, du Bois et Lusk. Il est d'ailleurs très facile de distinguer les hypométabolismes par insuffisance alimentaire des hypométabolismes par insuffisance thyroïdienne : ils ne coïncident pas, en effet, avec les signes cliniques de l'hypothyroïdie ; ils ne sont pas corrigés par la médication thyroïdienne, mais seulement par le rétablissement d'une ration alimentaire normale.

En principe, on ne devra donc admettre, chez un diabétique, l'association de myxœdème que lorsque cliniquement l'aspect d'un malade est celui d'un myxœdémateux, que d'autre part sa ration alimentaire est suffisante et enfin que, sous l'action d'un traitement thyroïdien, le métabolisme se relève.

L'observation que nous rapportons répond à toutes ces exigences.

Observation de Mme Loust..., soixante-sept ans, 77 kilogrammes, $1^m,57$, gouvernante.

ANTÉCÉDENTS. — Antécédents héréditaires sans intérêt.

Réglée très irrégulièrement dès l'âge de onze ans.

Se marie à vingt-trois ans et, dès lors, commence à engraisser rapidement, atteignant bientôt 88 kilogrammes.

A trente ans, fausse couche. A l'examen gynécologique, on déclare qu'elle a un utérus infantile.

A quarante-cinq ans, ménopause.

Vers cinquante ans, atteint 116 kilogrammes. Les poils, jusque-là bien fournis, commencent à tomber. A cette même époque, découverte du diabète : 85 grammes de sucre par vingt-quatre heures.

A cinquante-cinq ans, paralysie faciale. La réaction de Bordet-Wassermann est positive. Traitement spécifique qui guérit la paralysie. A la même époque, chute des dents.

A soixante-deux ans, douleurs angineuses ; traitement spécifique ; ouabaïne. Sciatique, zona lombo-abdominal.

A soixante-cinq ans, paralysie du VIe qui rétrocède sous l'action du traitement spécifique. Claudication intermittente. Prurit vulvaire.

Examen de la malade, à l'entrée dans le service (27 octobre 1936).

Visage en pleine lune, pâle, cireux.

Peau sèche, absence de sueurs. téguments empâtés.

Sourcils rares, absence de poils pubiens et axillaires. Cheveux fins, secs et rares.

Malade frileuse, caractère irritable.

Corps thyroïde impossible à percevoir à la palpation.

Polyphagie, polydipsie.

Prurit vulvaire.

Dyspnée, palpitations, douleurs angineuses.

Cœur : clangor du second bruit ; ébauche de galop à l'examen radiographique, aorte déroulée.

Pouls : 64.

Tension artérielle : 24,5-11.

Indice oscillométrique : à la cheville droite, 2 ; à cheville gauche, 1/2.

Poumons : Rien à signaler.

Foie : Gros et un peu sensible.

Œil : Parésie du droit externe gauche ; hémorragies rétiniennes ; exsudats respectant la macule. Réflexes pupillaires normaux.

Audition : Diminution de l'acuité auditive du côté gauche.

Réflexes rotuliens diminués.

Réflexes achilléens abolis.

Urines : Glycosurie, 0. Corps acétoniques, 0. Albumine, traces.

Sang : Urée, 0 gr. 45. Cholestérine, 3 grammes. Glycémie, $1^{gr},79$.

Constante d'Ambard, $0^{gr},13$.

Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Épreuve d'hyperglycémie provoquée (50 gr. de glycose).

Flèche	1,26
Glycémie maxima	2,65
Durée	3 h. 25
Aire	1,51
Glycosurie provoquée	0

Épreuve d'hypoglycémie provoquée (12 unités d'insuline).

Abaissement pour cent de la glycémie : 54 p. 100.

Métabolisme basal ; mesuré à trois reprises, il atteint respectivement : — 12 p. 100, — 14 p. 100, — 14 p. 100.

ÉVOLUTION. — La malade est autorisée à absorber des quantités très élevées d'hydrates de carbone : 150 et même 250 grammes. A aucun moment il n'apparaît de sucre dans ses urines.

Elle est soumise pendant quinze jours à une cure d'extrait thyroïdien (0,10 *pro die*). Le poids s'abaisse de 2 kilogrammes. Le métabolisme basal remonte de — 14 p. 100 à + 3 p. 100, mais la glycosurie ne fait pas son apparition, et la glycémie à jeun demeure peu modifiée (1,45).

La malade dont nous venons de rapporter l'observation réalise sans discussion aucune l'association du diabète avec le myxœdème.

Ancienne obèse, grosse mangeuse, elle a eu tous les accidents classiques des diabètes à longue évolution : chute des dents, rétinite, aréflexie tendineuse, artérite, zona, prurit. L'épreuve d'hyperglycémie est du type diabétique, et, si la malade n'a pas de sucre actuellement, c'est qu'elle présente une élévation importante du seuil rénal du glycose, puisque, pour une glycémie de $2^{gr},65$, elle n'a pas encore de glycosurie.

Myxœdémateuse, elle l'est de toute évidence à la simple inspection : chute des poils, infiltration des téguments, couleur cireuse de la peau, atrophie du corps thyroïde. Le métabolisme basal est abaissé à — 14 p. 100, et il s'agit bien d'un hypométabolisme par hypothyroïdie, car la malade s'alimente abondamment, et, d'autre part, l'administration d'extraits thyroïdiens le relèvera à + 3 p. 100.

Associée à ces deux syndromes, une syphilis qui a frappé le système nerveux et l'aorte, et qui a peut-être joué un rôle dans le déterminisme du myxœdème, sinon du diabète qu'explique suffisamment l'obésité.

***

L'association diabète-myxœdème s'observe surtout chez la femme ; en réunissant les observations qui stipulent le sexe, on trouve neuf femmes pour six hommes.

Le caractère familial est indiqué dans l'observation de Gordon où l'on voit deux frères atteints également de diabète et de myxœdème.

En général, c'est le diabète qui est le premier en date : sept fois sur douze d'après Weinstein. Plus rarement c'est le myxœdème : cinq fois sur douze d'après Weinstein.

Parfois, un facteur peut être dépisté, qui est responsable du myxœdème ou du diabète. Ainsi, dans l'observation de Holst, le myxœdème succède à une thyroïdectomie pratiquée pour goitre. De la même façon, dans les observations de Brown, de Wilder, de Carey, de Weinstein, le diabète succède à l'administration d'extrait thyroïdien.

Le myxœdème est de type très variable : tantôt, c'est le myxœdème classique ; tantôt, c'est une forme cliniquement plus fruste d'insuffisance thyroïdienne ; d'autres fois, c'est le tableau du crétinisme ; d'autres fois, encore, c'est un goitre avec abaissement du métabolisme.

Les chiffres indiqués de métabolisme basal varient de — 45 p. 100 à — 10 p. 100. Le chiffre moyen est de — 26 p. 100.

Sous l'action de l'extrait thyroïdien, l'insuffisance thyroïdienne associée au diabète s'améliore régulièrement. C'est ainsi que l'on voit le métabolisme basal passer :

De — 45 p. 100 à — 10 p. 100 (Wilder).
De — 32 p. 100 à — 9 p. 100 (Joslin).
De — 36 p. 100 à + 12 p. 100 (Carey).
De — 30 p. 100 à — 1 p. 100 (Weinstein).
De — 14 p. 100 à + 3 p. 100 (Observation personnelle).

Le diabète en jeu est, en général, un diabète simple, sans dénutrition, sans acidose. Cependant, les cas de Wright, de Levidblom, de Wilder comportèrent un diabète avec acidose.

La réaction d'hyperglycémie provoquée pratiquée dans notre cas a donné des résultats très banals : l'aire de 1,51 est celle que l'on observe dans les petits diabètes.

L'épreuve d'hypoglycémie insulinique a montré également une réponse normale, l'abaissement mesurant 54 p. 100. Notre malade n'a présenté à aucun moment d'accidents d'hyperinsulinisme : ceux-ci ne sont signalés que dans l'observation de Weinstein, où le malade tomba dans le coma hypoglycémique ; il est vrai que sa ration hydrocarbonée était plutôt faible (50 gr. d'hydrates de carbone préformés).

Plus intéressante est l'influence du myxœdème sur le diabète. Comme Weinstein l'a bien montré, il semble que la survenue du myxœdème améliore le trouble de la glycorégulation. Il en est ainsi chez notre malade qui, depuis qu'elle est myxœdémateuse, n'a pratiquement plus de sucre dans ses urines, quelque régime qu'elle suive. Rhodenburg a de même rapporté un cas de diabète installé depuis douze ans, qui disparut avec l'établissement d'un myxœdème.

Inversement, nombreuses sont les observations où l'on voit l'extrait thyroïdien provoquer une aggravation sévère du diabète, qui s'atténue lorsqu'on suspend l'administration du produit. Ainsi, dans le cas de Brown, la glycémie passe de 1,37 à 4,33 ; dans le cas de Wilder, l'acidose fait son apparition ; de même, dans les observations de Carey, de Joslin, de Weinstein, l'opothérapie thyroïdienne entraîne une aggravation de l'hyperglycémie.

Cette constatation doit comporter une sanction pratique, à savoir que, lorsque le diabète s'associe au myxœdème, il n'y a pas intérêt à réduire ce dernier complètement, et il est préférable de laisser persister un certain degré d'hypométabolisme.

Certains auteurs sont allés plus loin et se sont demandé s'il n'y aurait pas intérêt à pratiquer l'ablation du corps thyroïde chez les diabétiques, alors même que le métabolisme basal ne serait pas exagéré.

Cette intervention n'a pas eu grand succès. Wilder, Forster et Penberton n'en ont retiré comme bénéfice que de pouvoir réduire le taux d'insuline quotidien de 45 à 10 unités ; Rudy, Blumgart et Berlin n'ont guère été plus heureux.

Aussi bien Rathery a-t-il publié l'histoire d'un diabète développé à la suite d'une thyroïdectomie pratiquée pour malade de Basedow.

De même, dans certaines observations de myxœdème associé au diabète, les auteurs n'ont, en aucune façon, constaté que l'extrait thyroïdien aggravât le diabète ; il leur a paru au contraire que le diabète et le myxœdème s'amélioraient parallèlement, et même, d'après Gordon, le diabète plus vite que le myxœdème.

Dans l'ensemble, cependant, on peut admettre, comme nous l'avons écrit plus haut, que le diabète est amélioré par la survenue du myxœdème et aggravé par l'administration d'extrait

thyroïdien, mais la règle ne doit pas faire négliger les exceptions qu'explique l'extraordinaire complexité des interactions glandulaires.

Il est bien difficile de comprendre pour quelle raison ces deux affections antagonistes se développent chez un même malade, car nous sommes très mal renseignés sur le déterminisme de l'une comme de l'autre.

La seule autopsie que nous connaissions, celle de Weinstein, n'apporte pas grande lumière, car elle se borne à révéler une atrophie du corps thyroïde et de la dégénérescence hyaline des îlots de Langerhans.

Dans l'observation que nous apportons, il serait aisé d'incriminer la syphilis, qui, de par ailleurs, a déjà frappé chez la malade le système nerveux et l'aorte, mais le diabète syphilitique est aussi rare que le myxœdème syphilitique.

Aussi, jusqu'à plus ample informé, paraît-il plus sage d'admettre, à l'origine de cette rarissime association, une simple coïncidence, si peu satisfaisante pour l'esprit que soit cette hypothèse.

Bibliographie.

BAUDOUIN, AZERAD et LEWIN, *Société de biologie*, 15 juin 1935.

NILSSON, *Ups. Lak. for Fœnh*, 1916, p. 107.

WEINSTEIN, *Bul. John Hopkins Hosp*, tome LI, juillet 1932.

GORDON, *Proc. of the Philad. Comit. Méd. Soc.*, 31 décembre 1903.

LEVIDBLOM, Hyg. (Stockholm), tome LXXVII, n° 11, 1916, page 721.

GEPHART, AUB, DU BOIS, LUSK, *Arch. of Int. Med.*, Chicago, mai 1917.

JOSLIN, *A Treat. of Diabetes mellitus*.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Diagnostic du myélome multiple par la ponction sternale.

Ce n'est habituellement qu'à une phase avancée de la maladie, lorsque les lésions osseuses sont visibles à la radiographie, qu'il est possible de faire le diagnostic de myélome. A. FERRATA et E. STORTI (*Minerva Medica*, 7 janvier 1937) montrent que la ponction sternale peut permettre un diagnostic beaucoup plus précoce. Ils rapportent l'observation d'une femme de trente-huit ans atteinte d'anémie hypochrome à évolution rapide, ayant atteint, en une vingtaine de jours, le chiffre de 2 000 000 de globules rouges ; au bout de deux mois, après des alternatives d'amélioration et d'aggravation, cette anémie atteignit le chiffre de 1 250 000 ; mais le chiffre des globules blancs et leur pourcentage restaient normaux, et, en dehors d'une asthénie intense, il n'existait aucun autre trouble pathologique, rien qui pût faire penser au myélome. Par contre, la ponction sternale montra une prépondérance presque exclusive du tissu myéloïde avec présence de 50 p. 100 d'éléments du type plasmocytaire ; les globules rouges adultes et même les éléments jeunes de la série rouge étaient au contraire en très petit nombre ; cette diminution expliquait bien l'anémie présentée par la malade ; es granulocytes et les mégariocytes en quantité normale rendaient compte de la quantité normale des éléments blancs du sang. Ces constatations, complétées par une étude cytologique précise des éléments plasmocytaires, ont conduit les auteurs à poser le diagnostic de myélome plasmacellulaire ou plasmocytome. La réaction de Bence-Jones, immédiatement pratiquée, se montra cependant négative ; par contre, les radiographies montrèrent un tableau typique de myélomatose diffuse du crâne, des côtes, des vertèbres et du bassin. L'évolution ultérieure fut tout à fait classique.

JEAN LEREBOULLET.

Traitement des abcès encapsulés du cerveau.

Malgré les progrès considérables de la technique neurochirurgicale, les abcès du cerveau sont encore grevés d'une très forte mortalité. E.-A. KAHN (*Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 9 janvier 1937) préconise une technique opératoire qui mettrait à l'abri des complications infectieuses d'encéphalite ou de méningite. Dans un premier temps, par un simple trou de trépan, l'abcès est seulement palpé à l'aide d'un trocard mousse, de façon à bien préciser sa situation. La brèche osseuse est alors élargie et la dure-mère ouverte, les vaisseaux superficiels et l'arachnoïde sont coagulés. Les jours suivants, la pression intracranienne élevée provoque une hernie cérébrale ; au bout de trois ou quatre jours, la substance cérébrale herniée est facilement enlevée par succion. Cette intervention effectuée, la capsule de l'abcès affleure à la surface, et des adhérences ne tardent pas à l'isoler de la cavité méningée. L'incision de l'abcès avec drainage, voire même l'excision de la poche, deviennent alors relativement faciles.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

RAPPORTS DE L'ALCOOLISME ET DE L'ÉPILEPSIE

PAR

L. MARCHAND

Il y a lieu d'envisager deux ordres de faits : 1º l'influence de l'hérédité alcoolique en tant que cause prédisposante d'épilepsie ; 2º le rôle de l'intoxication alcoolique dans l'étiologie de l'épilepsie.

1º De l'hérédité alcoolique comme cause prédisposante d'épilepsie.

D'après nos constatations faites à la consultation pour épileptiques de l'hôpital psychiatrique Henri-Rousselle, l'hérédité alcoolique se rencontre très fréquemment chez ces malades, et les mêmes remarques ont été faites par de nombreux auteurs. On a pu décrire ainsi une épilepsie hérédo-alcoolique [Francès) (1).]

Il est prouvé que l'ivrognerie des parents est souvent une cause d'épilepsie chez leurs descendants, que les enfants conçus après les excès de boissons ou pendant l'ivresse sont voués à des tares nombreuses, entre autres à l'épilepsie [Woods (2), Agostini et Seppilli (3)].

On a désigné cette épilepsie du nom d'épilepsie alcoolique héréditaire quand les parents ont eux-mêmes présenté des convulsions à la suite d'excès alcooliques [Louise Robinovitch (4)].

A. Voisin (5), sur 95 épileptiques, en note 12 qui ont des ascendants directs morts d'alcoolisme chronique, ou qui étaient alcooliques au moment de la conception. Legrain, sur 2 891 épileptiques, relève 361 cas d'ivresse conceptionnelle; et Mlle Ehrlich (6) trouve, parmi les ascendants de 81 épileptiques, 50 pères alcooliques; mais, parmi la descendance de 2 059 alcooliques traités à l'asile de Céry (Suisse), elle ne note que 50 épileptiques.

Voici les nombreuses statistiques que nous avons relevées à ce sujet :

Alcoolisme des parents d'épileptiques.

	p. 100
Muller-Schurch (7)	34
Kovalevsky (8)	60
Pratti (9)	32
Collins (10)	30
Braun (11)	27
Primax (12)	20
Siebold	18,8
Féré	38
Binswanger	19,
Mozzean	19
Wildermuth	21
Newmann	23,7
Martin	30
Muller (Suisse)	34
Bianchini (Naples)	30
Collins	32
Wyrch (Suisse)	34,6
Gerlach (Berlin)	30
Wolfenstein (Allemagne)	22,3
Boven	61
Mullan	15
Jœdicke	31,9
Stuchlick	4
Turner	3,1
Notkin	32,5
Bezzola (13) (Suisse)	55,5
Tylor Fox (14)	4

Doran (15) rencontre l'alcoolisme paternel dans 18 p. 100 des cas, et l'alcoolisme, l'épilepsie et l'aliénation mentale combinés dans 38 p. 100. Dans l'étiologie de l'épilepsie, Bratz (16),

(1) M. V.-E. FRANCÈS, L'épilepsie hérédo-alcoolique (*Thèse de Bordeaux*, 1932-1933).

(2) M. WOODS, Relations de l'alcoolisme et de l'épilepsie (*Congrès de Londres*, 1913, et *J. of the Amer. med. assoc.*, vol. LXI, nº 26, 27 décembre 1913, p. 2291).

(3) G. AGOSTINI et SEPPILLI, Rapports de l'alcoolisme et de l'épilepsie (*XIVe Congr. del Soc. Fren. Ital. Perugia*, 3-7 mai 1911).

(4) LOUISE ROBINOVITCH, La genèse de l'épilepsie considérée au point de vue clinique (Extrait du *Journal de pathologie mentale*, 1910).

(5) A. VOISIN, Discussion sur la transmission héréditaire de l'épilepsie (*Soc. méd. psych.*, 30 mars 1868).

(6) Mlle EHRLICH, La postérité des alcooliques (*Thèse de Lausanne*, 1910.)

(7) MULLER-SCHURCH, Der Alkoholismus als Ursache der Epilepsie (*Epilepsia*, vol. II, F. 1, 1910).

(8) KOVALEVSKY, Épilepsie alcoolique (*Vratch*, nos 12, 13, 14, 1880).

(9) L. PRATTI, Alcoolisme et épilepsie (*Ann. di Frenia*, fasc. 1, vol XIX, 1909).

(10) M.-A. COLLINS, La transmission héréditaire de l'épilepsie (*Epilepsia*, 1913, p. 365).

(11) BRAUN, *Arch. suisses de neur.*, 1935, p. 63.

(12) PRIMAX et suivants, cités par NOTKIN: A contribution to the subject of Epilepsy (*The journ. of nerv. and ment. diseases*, avril 1928, p. 330).

(13) Cité par G. SZWARC, La stérilisation eugénique des anormaux (*Thèse de Paris*, 1934).

(14) TYLOR FOX, Epilepsy and the social problem group, reprinted from a social problem group (Blacker, Éd., 1937).

(15) R.-E. DORAN, Étude sur les facteurs héréditaires dans l'épilepsie (*The Amer. Journ. of Insan*, t. LX, nº 1, 1er juillet 1903, p. 61).

(16) BRATZ, Contribution à l'étiologie de l'épilepsie (*Neur. centralbl.*, nº 22, 16 novembre 1908).

Dursout (1), Yawger (2) attribuent une importance aussi grande à l'alcoolisme des ascendants qu'à celui des épileptiques eux-mêmes. Morel (3) pense qu'il est possible de relier à l'alcoolisme des parents de nombreux cas d'épilepsie, et Lancereaux (4) l'admet comme très fréquent chez les descendants d'absinthiques.

Les statistiques suivantes sont basées sur l'étude généalogique des familles d'alcooliques. Martin (5) réunit 83 familles dont un ou plusieurs membres sont alcooliques ; il trouve 410 enfants dont 108 ont eu des convulsions ; 169 sont morts au moment où il dresse sa statistique. Sur les 241 vivants, 83 sont épileptiques.

Demme (6) a observé les enfants de 10 familles de buveurs sans tares cérébrales et 10 familles de sujets sobres. Sur 57 enfants formant le premier groupe, il relève 5 épileptiques ; sur les 61 enfants composant le second groupe, aucun n'est épileptique.

Darin (7), en groupant les tares présentées par les enfants de familles de buveurs et celles des enfants de 12 familles de tempérants, arrive aux mêmes constatations. Grenier (8) insiste surtout sur la fréquence des convulsions chez les descendants d'alcooliques.

Ball et Regis (9), sur les 2 054 individus composant les familles de 100 alcooliques, notent 8 épileptiques et 85 enfants morts de convulsions.

Echeverria (10), sur un nombre de 476 enfants formant la descendance de 68 hommes alcooliques et de 47 femmes alcooliques, trouve 96 épileptiques et 107 enfants morts de convulsions. Il donne les moyennes suivantes, concernant chacune des tares présentées par les épileptiques :

39,33 p. 100 ont une hérédité chargée ;
17,30 p. 100 ont des parents alcooliques ;
17,48 p. 100 ont des parents alcooliques, épileptiques ou aliénés;
4,54 p. 100 ont des parents atteints d'épilepsie ou d'aliénation.

Max Sichel (11) compte 15,2 p. 100 d'épileptiques parmi les descendants d'alcooliques ; Sullivan (12), 4,1 p. 100, et Robinovitch (13), 65 p. 100.

Legrain (14), sur 761 descendants de buveurs, note 131 épileptiques. Il donne à ce sujet de nombreuses et concluantes observations montrant l'influence de cette hérédité spéciale, et résume ainsi son action : ascendants alcooliques, descendants convulsivants. Il fait remarquer, en outre, que les buveurs engendrent des épileptiques comme ils engendrent des buveurs. Chez certains de ces descendants d'alcooliques, l'alcoolisme viendra encore favoriser l'éclosion de l'épilepsie. Les observations de Féré (15) confirment ces résultats. Sur 1024 ascendants d'épileptiques, il trouve 134 fois l'alcoolisme du côté de la ligne paternelle, et 114 fois du côté de la ligne maternelle.

On peut donner l'explication suivante de cette influence héréditaire. Nicloux a montré que l'alcool peut imprégner les organes sexuels et agir soit sur les ovules, soit sur les spermatozoïdes (blastophtorie). C'est pourquoi les enfants issus de parents atteints d'alcoolisme chronique ou de parents en état d'ivresse au moment de la conception présentent si souvent des tares multiples (dystrophies, malformations). Leur cerveau, organe de moindre résistance, pourra être altéré dès que la plus légère infection ou intoxication frappera leur organisme. Pendant la grossesse, le toxique peut passer dans le sang du fœtus et altérer son développement cérébral. Pour Cassoute (16), l'alcoolisme de la mère est le

(1) DURSOUT, Observations sur la descendance des alcooliques (*Ann. méd. psych.*, 7e série, vol. IV, 1886, p. 379).

(2) N.-S. YAWGER Alcoolisme et épilepsie (*The Amer. J. of the med. sc.*, vol. CXLVII, no 5, mai 1914, p. 735).

(3) MOREL, Traité des dégénérescences humaines.

(4) LANCEREAUX, Congrès international pour l'étude des questions relatives à l'alcoolisme, Paris 1878.

(5) H. MARTIN, De l'alcoolisme des parents considéré comme cause d'épilepsie chez leurs descendants (*Ann. méd. psych.*, 6e série, t. I, 1879, p. 48).

(6) DEMME, Ueber den Einfluss des Alkohols und den organismen des Kindes, Stuttgart, 1891.

(7) DARIN, Rapports de l'alcoolisme et de la folie (*Thèse de Paris*, 1896, p. 4).

(8) GRENIER, Descendance des alcooliques (*Thèse de Paris*, 1887).

(9) BALL et REGIS, La famille des aliénés (*L'encéphale*, 1883, p. 712).

(10) ECHEVERRIA, De l'épilepsie alcoolique (*The Journ. of ment. sc.*, janvier 1881).

(11) MAX SICHEL, *Neurol. centralb.*, bd 28, 1910.

(12) SULLIVAN, *Ann. méd. psych.*, 1897.

(13) L. ROBINOVITCH, Cité par MOREL, Recherches sur les désastres causés par l'alcoolisme, 1907.

(14) LEGRAIN, Hérédité et alcoolisme (Doin, éd. 1889, p. 342) et Dégénérescence mentale et alcoolisme, 1888.

(15) FÉRÉ, Les épilepsies et les épileptiques (Alcan, édit., Paris 1890.

(16) CASSOUTE, Les manifestations de l'alcoolisme chez l'enfant (*La Pédiatrie*, mars 1931).

plus grave. Agostini et Seppilli ont cité des exemples d'hérédo-alcoolisme dans lesquels il existait une encéphalopathie fœtale. Il y a lieu de rapprocher de cette influence sur le fœtus l'action toxique du lait des mères alcooliques sur les nouveau-nés. On a signalé des états convulsifs infantiles dus à cette cause [Demme (1), Muller (2)].

Maintenant, il est à remarquer que si l'un des procréateurs est épileptique ou aliéné, l'autre étant alcoolique, cette double influence héréditaire détermine avec une fréquence remarquable soit l'aliénation, soit l'épilepsie chez les descendants. Darin (3) rapporte, à ce propos, des observations caractéristiques. Weeks (4) trouve dans ce cas 37 p. 100 de descendants épileptiques, 20 p. 100 de faibles d'esprit, 27 p. 100 de tarés et seulement 17 p. 100 de normaux.

Signalons enfin l'opinion de Rüdin (5), qui ne croit pas que l'alcoolisme des procréateurs, en altérant les cellules germinales, soit la cause de l'épilepsie chez les descendants. Alcoolisme des parents et épilepsie des enfants sont des conséquences parallèles dépendant d'une tare familiale.

2° Du rôle de l'alcoolisme dans l'étiologie de l'épilepsie.

Pour préciser le rôle joué par l'intoxication alcoolique dans l'étiologie de l'épilepsie, il y a lieu de distinguer les différentes modifications cérébrales que crée l'intoxication suivant qu'elle est aiguë, subaiguë ou chronique. De même que les convulsions infantiles ne doivent pas toujours être assimilées à l'épilepsie dite idiopathique (6), de même on doit distinguer les crises convulsives accidentelles, qui apparaissent au cours de l'ivresse, du délire alcoolique aigu ou subaigu, chez les alcooliques chroniques à la suite de plus fortes libations, de celles qui se reproduisent périodiquement chez les alcooliques chroniques, même après

(1) DEMME, *Loc. cit.*

(2) H. MULLER, Die alkoholfrage, 1912.

(3) DARIN, *Loc. cit.*

(4) Cité par NOTKIN, *Loc. cit.*, p. 330.

(5) E. RÜDIN, Die gegenwärtige stand der epilepsieforschung, genealogisches Teil (*Arbeiten ans des Deutschen Forschungsanstalt f. psychi. in München, Bond. X*, mars 1925).

(6) L. MARCHAND, Rapports des convulsions infantiles avec l'épilepsie (*Gaz. des hôp.*, 30 juillet 1912).

la suspension de tout excès. La distinction entre ces divers états convulsifs repose sur des données cliniques, anatomo-cliniques et expérimentales. Nous terminerons par l'exposé des recherches concernant la qualité et la quantité de l'alcool provocateur.

a. **De l'épilepsie alcoolique accidentelle.** — Tout individu qui, habituellement sobre, absorbe en quelques heures une dose massive de boissons alcooliques s'expose à être atteint de crises convulsives. Ces attaques ont été décrites par Delasiauve (7) dans l'œnomanie aiguë, par Léveillé (8) au cours du délire ébrieux suraigu, par Motet (9), Magnan (10) et Laborde dans l'absinthisme aigu (épilepsie absinthique). Elles peuvent même donner à l'ivresse une forme particulière, décrite sous le nom d'ivresse convulsive (Percy et Laurent). Chez l'enfant, elles peuvent s'observer au cours d'un traitement (thé alcoolisé, vins médicamenteux), ou à la suite d'une méprise (erreur de boisson).

Leur fréquence est difficile à établir, puisque les sujets ne sont généralement pas hospitalisés. Toute statistique est impossible. Il faut reconnaître toutefois que, parmi les individus habituellement sobres qui se mettent en état d'ivresse, un nombre relativement restreint présente des crises convulsives [Élie (11), Drouet (12)].

Pour expliquer cette rareté, cette inconstance des crises convulsives au cours de l'ivresse, Drouet pensait que les individus atteints de crises convulsives ne transformaient pas, dans leur organisme, l'alcool de la même façon que les autres. Plus nombreux sont les auteurs qui font intervenir la prédisposition héréditaire. Certains même prétendent que l'intoxication alcoolique aiguë ne fait que révéler l'existence d'une épilepsie restée latente [Magnan (13), Lasègue (14)]. Les crises peuvent être

(7) DELASIAUVE, D'une forme grave de delirium tremens (*Revue médicale*, 1852).

(8) LÉVEILLÉ, De la folie des ivrognes, 1830.

(9) MOTET, Considérations générales sur l'alcoolisme. (*Paris*, 1859).

(10) MAGNAN, Épilepsie alcoolique. Action spéciale de l'absinthe (*Soc. de biol.*, 1er novembre 1869).

(11) ÉLIE, De l'épilepsie alcoolique. (*Thèse de Paris*, 1907).

(12) DROUET, Recherches sur l'épilepsie alcoolique (*Ann. méd. psych.*, 5e série, vol. V, 1853, p. 80).

(13) MAGNAN, Influence de l'alcoolisme sur les maladies mentales (*Congrès de Genève*, 1877).

(14) CH. LASÈGUE, De l'épilepsie par malformation

symptomatiques d'une hémorragie méningée survenue au cours de l'ivresse; dans ce cas, elles se présentent sous la forme d'un état de mal [Pelaz (1)].

Nous avons observé plusieurs sujets atteints d'ivresse convulsive ; il s'agissait d'individus jeunes qui n'avaient pas de tares héréditaires ou personnelles connues. Après la disparition de l'état toxique, ils ne présentèrent plus de crises convulsives. Ces jeunes sujets s'étaient enivrés les uns avec des boissons alcooliques, d'autres avec des liqueurs contenant des essences (absinthe, kummel). On doit admettre que l'élément toxique joue ici le rôle principal, le rôle provocateur [Trèves (2)] ; il entraîne à la fois l'intoxication des centres nerveux et secondairement des altérations passagères de nature congestive ; la prédisposition héréditaire ne joue pas un rôle prédominant, mais doit être considérée comme une circonstance aggravante [Dagonet (3)]. Le fait que les convulsions surviennent au moment du maximum de l'intoxication est en faveur de cette opinion. Après élimination du toxique et disparition des phénomènes cérébraux de l'ivresse, les crises ne se reproduisent plus.

Au cours du délire alcoolique aigu (delirium tremens), qui a pour substratum anatomique une encéphalite aiguë (4) et qui n'apparaît que chez des individus qui s'intoxiquent depuis longtemps, les crises convulsives sont assez fréquentes. Nous les notons chez 7 sujets sur 46, soit dans 15,2 p. 100 des cas. Sur 15 cas de delirium tremens terminés par la mort, nous les avons observées quatre fois. L'un des quatre malades succomba au cours de l'accès convulsif, alors que la température ne dépassait guère 38°.

Les crises peuvent survenir à un moment quelconque du délire. Elles peuvent en marquer le début, paraissant alors le déclencher. On peut les observer pendant la période d'état (delirium tremens épileptique). Survenant subitement, précédée ou non d'un cri, la crise dure peu ; elle est suivie d'une courte période comateuse. Puis, après quelques minutes, l'agitation psycho-motrice antérieure reprend avec la même intensité. Les crises peuvent se répéter plusieurs fois au cours du même accès délirant. Elles sont plus fréquentes dans les cas graves, surtout quand l'encéphalite qui conditionne le delirium tremens a pris la forme hémorragique.

Au cours du délire alcoolique subaigu, les crises épileptiques sont fréquentes. Voici les statistiques que nous avons pu relever à ce sujet. En 1870, sur 155 hommes alcooliques admis dans leur service, Magnan et Bouchereau (5) en trouvent 17 qui ont présenté des attaques épileptiques, soit 11 p. 100. En 1871, ils en trouvent 3 sur 31, soit 9,9 p. 100. Dans une autre statistique, les mêmes auteurs donnent 5 à 8 p. 100. Drouet (6) note, sur 442 hommes alcooliques, 45 sujets qui furent atteints de crises épileptiques et, sur 87 femmes alcooliques, 9 épileptiques, soit une moyenne de 10 p. 100. Kraft-Ebing (7) en trouve également 10 p. 100; Echeverria (8), 38, 8 p. 100; Westphall (9), 33 p. 100; Moeli (10), 36 p. 100; Furstner (11), 38,8 p. 100 ; Bonhœffer (12), 33 p. 100; Galle (13), 15 p. 100; Neumann (14), 33 p. 100. Weber (15) a relevé 90 formes épileptiques sur 246 cas d'alcoolisme, soit 36 p. 100; parmi les alcooliques hommes, 40 p. 100 des sujets sont atteints de crises épilep-

du crâne (*Ann. méd. psych.*, 5e série, t. XVIII, septembre 1877).

(1) E. Pelaz, État de mal épileptique par hémorragie sous-arachnoïdienne secondaire à l'alcoolisme aigu chez un enfant (*Archivos de neurobiologia*, 1935, p. 359).

(2) Trèves, L'alcool comme agent provocateur de l'hystérie et de l'épilepsie (*XIVe Congr. de la Soc. phrénatique italienne*. Pérouse, 3-7 mai 1911).

(3) Dagonet, De l'alcoolisme au point de vue de l'aliénation mentale (*Ann. méd. psych.*, 1873).

(4) E. Toulouse, L. Marchand et A. Courtois, L'encéphalite psychosique aiguë des alcooliques (delirium tremens) (*Ann. méd. psych.*, janvier 1933, p. 3).

(5) Magnan et Bouchereau, Statistique des alcooliques (*Ann. méd. psych.*, 5e série, t. VII, 1872, p. 52).

(6) J. Drouet, Recherches sur l'épilepsie alcoolique (*Ann. méd. psych.*, 5e série, t. XIII, mars 1875.

(7) Kraft-Ebing, Cité par Triboulet, Mathieu et Mignot, Traité de l'alcoolisme, 1905, p. 341.

(8) Echeverria, De l'épilepsie alcoolique (*The Journal of ment. sc.*, 1881).

(9) Westphall, Cité par Triboulet, Mathieu et Mignot, *Loc. cit.*

(10) Moeli, Une remarque à propos de l'épilepsie chez les alcooliques (*Neur. centralbl.*, novembre 1885).

(11) Furstner, Pathogénie de certaines attaques convulsives, *Arch. f. psych.*, XXVIII, fév. 1896.

(12) Bonhœffer, Cité par Vogt. Groupe clinique des épilepsies (*Assemblée gén. de la Soc. psych. allemande*, 1907).

(13) Galle, Cité par V. Bechterew et Anfimov (*Epilepsia*, fasc. 1, décembre 1912, p. 17).

(14) Neumann. Cité par C. Bechterew et Anfimov, *Loc. cit.*

(15) Weber, Statistiques des alcooliques traités à l'asile cantonal des aliénés de Genève de 1901 à 1906 (*Thèse de Genève*, 1907).

tiques. Pour Siemerling (1) et Kirn (2), la moitié des buveurs deviennent épileptiques. Ces statistiques sont bien différentes les unes des autres. C'est que certains auteurs y font rentrer tous les alcooliques qui ont présenté des accès convulsifs, ne serait-ce qu'accidentellement et passagèrement ; d'autres n'y admettent que ceux qui ont eu des accidents comitiaux à plusieurs reprises ; d'autres enfin ne désignent, sous le nom d'alcooliques épileptiques, que ceux qui ont des accès se répétant périodiquement, même après la suspension des excès éthyliques.

Pour avoir une idée aussi juste que possible du rôle étiologique joué par les excès éthyliques dans la production de l'épilepsie accidentelle, nous avons recherché, parmi les sujets atteints de délire alcoolique subaigu, entrés dans notre service de Sainte-Anne pendant les années 1931 à 1936, ceux qui avaient présenté des crises convulsives sous l'influence de leurs excès éthyliques. Sur 349 sujets, nous en trouvons 38, soit 11 p. 100. Or, il est curieux de voir que c'est ce même pourcentage que Magnan et Bouchereau, placés dans les mêmes conditions d'observation, dans le même asile, trouvaient en 1870. Chez ces malades, il s'agissait de crises accidentelles, puisqu'elles ne se reproduisaient plus dès que le sujet restait abstinent.

Les crises accidentelles des alcooliques peuvent marquer le début d'un accès onirique et sembler le déclencher. Elles s'accompagnent parfois d'une notable élévation de température. Les médecins des hôpitaux psychiatriques ont souvent l'occasion de constater une morsure de la langue, souvent très profonde, chez ces malades, au moment de leur internement. Elles peuvent survenir au cours même de l'accès confusionnel onirique, et parfois se présenter sous la forme d'attaques en série ou d'état de mal.

Ces crises accidentelles peuvent s'observer d'un accès chez les alcooliques chroniques, en dehors de délire alcoolique subaigu, quand ils se livrent à de plus forts excès de boisson [Magnus-Huss (3), Jolly]. Elles surviennent généralement à l'état isolé et à des intervalles plus ou moins éloignés, sans prodromes, à un moment où rien ne laisse prévoir un tel accident. En dehors des crises, les sujets ne présentent ni absences, ni vertiges. Nous les notons souvent dans le passé de nos malades, quelquefois plusieurs années avant leur premier internement pour délire alcoolique aigu ou subaigu, car elles peuvent être le premier symptôme de l'intoxication alcoolique [Fergus (4)]. On les a observées quelquefois à la suite d'une émotion, d'une intervention chirurgicale [Haas (5)].

Certains auteurs ont comparé ces accès à ceux qui se produisent chez les paralytiques généraux et les attribuent à une bouffée congestive du cerveau [Lasègue (6)] ; d'autres, à une poussée hypertensive [Rivet et Aubrun (7)]. Elles peuvent être provoquées par une intoxication en rapport avec les fermentations stomacales dont le ferment butyrique, si souvent en cause, se traduit à distance par l'odeur caractéristique de l'haleine des « buveurs d'habitude ».

On a cherché à attribuer, à ces convulsions survenant accidentellement chez les alcooliques, des caractères différentiels permettant de les distinguer de l'épilepsie ordinaire.

Levert (8) les décrit ainsi : l'accident convulsif n'est pas précédé d'aura ; le cri initial fait défaut (Lancereaux); l'état vaso-moteur de la face est très accusé. Les convulsions sont violentes et rappellent celles des crises hystéro-épileptiques. On ne constate pas de morsure de la langue, ou celle-ci est très légère. Un délire hallucinatoire avec amnésie consécutive peut s'observer après l'accès. Enfin les convulsions seraient souvent localisées (Feinberg), et les

(1) Siemerling, *XXVIIe Congrès de la Soc. psych. du sud-ouest de l'Allemagne.* Carlsruhe, novembre 1895.

(2) Kirn, Les troubles psychiques de l'épilepsie au point de vue du droit criminel (*XXVIIe Congr. de la Soc. psych. du sud-ouest de l'Allemagne.* Carlsruhe, 9-10 novembre 1895).

(3) Magnus Huss, De l'alcoolisme chronique (*Ann. méd. psych.* 2e série, 1853, p. 80).

(4) J.-F. Fergus, Convulsions épileptiques comme premier symptôme d'alcoolisme (*Glasgow méd. journ.*, novembre 1915, p. 334).

(5) J. Haas, Contribution à l'étude de l'épilepsie alcoolique (*Rev. v. Neurologii a Psychiatrii.* Roc. XXXIII, Cis. 5-6, 1936, p. 284).

(6) Lasègue, Sur l'alcoolisme subaigu (*Arch. gén. de méd.*, 1869).

(7) L. Rivet et W. Aubrun, Poussée hypertensive et crise épileptiforme ayant précédé un accès de delirium tremens et une polynévrite alcoolique (*Soc. méd. des hôp.*, 29 janvier 1935, p. 155).

(8) Levert, Attaques épileptiformes et alcoolisme (*La Clinique*, 15 novembre 1907).

sujets pourraient parfois conserver une semi-conscience pendant l'accès.

Pour Dagonet (1), l'attaque est plus longue que l'accès épileptique ordinaire et porte sur le cerveau un ébranlement plus considérable. Il a observé parfois une aura partant de l'extrémité même de la langue et, après l'accès, la perte plus ou moins complète de la parole.

D'après nos observations, les accès épileptiques qui viennent compliquer le delirium tremens ou le délire alcoolique subaigu surviennent sans aura. La perte de connaissance est brusque, plus longue que dans l'accès épileptique classique. Les mouvements convulsifs sont plus violents et généralisés ; la morsure de la langue est fréquente et souvent la seule signature de l'accident au moment où le médecin examine le malade. L'émission d'urine est inconstante, la salivation mousseuse habituelle. L'amnésie est totale et s'étend sur la période qui suit l'accès. Quand la crise apparaît au cours du délire alcoolique subaigu, elle contribue à augmenter la température, l'état de confusion mentale, l'onirisme, l'agitation et les impulsions. Chez deux de nos malades, elle a été suivie d'un délire violent, rappelant la fureur épileptique. Les réactions mélancoliques sont fréquentes.

Les modifications du liquide céphalo-rachidien sont généralement peu importantes et consistent en une légère hyperalbuminose, avec extension de la courbe de précipitation du benjoin dans la zone méningitique, mais ce sont là des modifications en rapport avec l'intoxication alcoolique chronique, et non avec les accès convulsifs. Cependant, chez un éthylique chronique atteint de crises convulsives subintrantes au cours d'un épisode aigu, Guiraud, Puech et Chardonneau (2) ont trouvé un liquide puriforme et amicrobien. Toulouse, Courtois et Pichard (3), dans deux cas de délire alcoolique subaigu, ont noté, après un accès convulsif, de l'hyperalbuminose et une légère hypercytose transitoire.

En raison des troubles mentaux concomitants et des signes d'imprégnation éthylique, le diagnostic de la cause est facile. Comme l'accès convulsif apparaît généralement après de graves abus d'alcool [Tamburini (4)], l'odeur particulière de l'haleine est un bon signe qu'il ne faut pas négliger. On pourra aussi rechercher la présence de l'alcool dans le sang et le liquide céphalo-rachidien [Carrieu, Christol et Ythier (5)]. On devra également penser à une épilepsie latente, réveillée par l'intoxication, et rechercher à dépister le mal comitial antérieur (convulsions infantiles, énurésie tardive, somnambulisme, syncopes, troubles du caractère, etc...), surtout quand les accès surviennent chez d'anciens blessés cranio-cérébraux alcooliques [A. Marie (6)]. Pour Muller (7), l'alcool ne déclenche l'épilepsie que chez les spasmophiles.

Dans certains cas, le délire de l'ivresse et le délire alcoolique aigu ou subaigu revêtent les mêmes caractères que certaines formes d'épilepsie psychique [Noott (8), Nielsen (9), Gatti et Montenezzo (10), Gordon (11)].

En ne considérant que l'accès lui-même, le diagnostic peut rester hésitant « soit par la brusque apparition du délire, soit par la violence d'explosion et la nature des phénomènes psychiques l'accompagnant, soit par leur rapide disparition avec restitution *ad integrum*, mais surtout par l'amnésie consécutive » [Pianetta (12)]. Seuls les anamnestiques per-

(1) H. Dagonet, De l'alcoolisme (*Ann. méd. psych.*, 5e série, vol. IX, 1873.

(2) Guiraud, Puech et Chardonneau, *Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, 26 novembre 1926.

(3) E. Toulouse, A. Courtois et H. Pichard, Modifications transitoires du liquide céphalo-rachidien après un accès convulsif au cours de l'alcoolisme subaigu *Soc. clin. de méd. ment.*, 22 juillet 1929, p. 116).

(4) Tamburini, Alkoholepilepsie. Manuskript vom Vorsitzenden vorgelsen (*Epilepsia*, fasc. 1, décembre 1911, p. 36).

(5) M. Carrieu, P. Christol et Y. Ythier, Éthylisme et liquide céphalo-rachidien (*Soc. de méd. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, 22 juillet 1921).

(6) A. Marie, Amnésie par transfixion des lobes frontaux (coup de revolver après homicide, tentative de suicide). Rechutes d'impulsions similaires à la suite d'éthylisme. État comitial et amnésique (*Soc. clin. de méd. ment.*, 1926, p. 27).

(7) H. Muller, *Loc. cit.*

(8) R.-H. Noott, Points de ressemblance entre les folies épileptique et alcoolique (*J. of ment. science*, juillet 1898).

(9) Nielsen, Anat. path. du système nerveux dans les cas d'alcoolisme chronique (*Dissert, Saint-Petersbourg*, 1906).

(10) Gatti et Montenezzo, Identité clinique et étiologique du delirium tremens et de certains état confusionnels épileptiques (*XIVe Cong. de la Soc. phrén. italienne*, Pérouse, 3-7 mai 1911).

(11) A. Gordon, L'alcoolisme dans ses relations avec les états épileptoïdes et l'épilepsie (*Med. Record.*, 1917, p. 100).

(12) C. Pianetta, Affinité de certaines formes alcooliques avec l'épilepsie psychique (*Il Manicomio*, nos 1 et 2, 1901).

mettent de rattacher les manifestations à l'intoxication alcoolique.

Certains auteurs désignent les crises excito-motrices amnésiques de l'ivresse et du délire alcoolique sous le nom d'«épilepsie psychique alcoolique» [Echeverria (1)], ou de formes larvées de l'épilepsie alcoolique [Claude (2)]. Ces crises psychiques, véritables raptus psychomoteurs, ne se reproduisent plus dans la suite si le sujet devient abstinent.

«Il s'agit, dit Simonin (3) à n'en pas douter, d'une sorte d'état second provoqué par l'intoxication aiguë du système nerveux, d'une variété d'épilepsie psychique passagère due à l'imprégnation cellulaire par le poison éthyl ou essence.» Par contre, quand les accidents persistent, malgré la suspension des excès éthyliques, ils doivent être considérés comme de nature comitiale, l'intoxication alcoolique ne jouant que le rôle de cause occasionnelle. C'est ainsi que nous interprétons le cas de Desport (4) concernant un sujet qui, interné pour une crise d'alcoolisme subaiguë, présente, pendant les deux mois qu'il est soumis au régime de l'eau comme boisson, six crises semblables ainsi caractérisées: début brusque, accomplissement d'actes automatiques, obtusion intellectuelle, terminaison brusque. Enfin, on peut voir survenir, chez des alcooliques, d'abord des accès psychiques violents amnésiques, et plus tard des crises convulsives [De Greeff (5)].

L'épilepsie psychique d'origine alcoolique peut prendre la forme d'un accès d'automatisme ambulatoire entraînant une fuite inconsciente avec amnésie consécutive (Lenz, Merjeevsky, Kousnetzov). Cette forme doit être distinguée de la fugue alcoolique, qui est secondaire à des hallucinations impérieuses et terrifiantes et qui n'est pas suivie d'amnésie, mais le diagnostic sera souvent délicat (6). De même, chez des sujets atteints d'épilepsie, l'appoint alcoolique ne fait que favoriser l'éclosion de l'accès d'automatisme ambulatoir [Marchand, Golse et Delmont (7)].

Enfin, des individus à la fois épileptiques et alcooliques peuvent présenter des accès délirants qui, d'après leurs caractères, sont tantôt de nature épileptique, tantôt de nature alcoolique [Dericq (8), Laurent (9), Benon et Froissard (10)]. Le diagnostic peut encore se compliquer, comme dans l'observation de Dupré et René Charpentier (11), dans laquelle un alcoolique chronique, au cours d'un délire alcoolique subaigu, fait une fugue hallucinatoire et un accès d'épilepsie convulsive.

Les divers accidents épileptiques convulsifs et psychiques d'origine alcoolique que nous venons de décrire peuvent apparaître au cours des accès de dipsomanie. Dans ce cas, ils ne sont qu'une complication de l'accès dipsomaniaque qu'il sera facile de diagnostiquer. Certains auteurs, entre autres Krœpelin (12), Gaupp (13), Chotzen (14), Aschaffenburg (15), Bonhœffer (16), Ziehen (17), en se basant sur la fréquence de la coexistence de l'épilepsie et de la dipsomanie, considèrent que celle-ci ne serait qu'un équivalent psychique de l'épilepsie. Ainsi, les accès convulsifs, l'automatisme ambulatoire, les actes inconscients qui s'observent si fréquemment au cours de l'accès dipsomaniaque seraient des manifestations

(1) ECHEVERRIA, De l'épilepsie alcoolique (*J. of ment. sc.*, 1881).

(2) H. CLAUDE, Sur le diagnostic des formes larvées de l'épilepsie alcoolique et des crises psycho-motrices de l'ivresse pathologique. Son importance médico-légale (*Progrès médical*, n° 41, 12 octobre 1912, et *Réunion de la ligue intern. contre l'épilepsie*, Zurich, 6 et 7 septembre 1912).

(3) J. SIMONIN, La crise excito-motrice de l'alcoolisme aigu (*Congr. des méd. alién. et neur.*, Bruxelles, Liége, août 1910).

(4) DESPORT, Un cas de diagnostic délicat d'épilepsie. (*Soc. clin. de méd. ment.*, février 1924, p. 49).

(5) DE GREEFF, Épilepsie (*Soc. de méd. ment. de Belgique*, 29 avril 1933).

(6) L. MARCHAND, L'automatisme ambulatoire épileptique (*Ann. méd. psych.*, décembre 1933, p. 609).

(7) L. MARCHAND, J. GOLSE et J. DELMOND, Automatisme ambulatoire épileptique avec exhibitionnisme sans concomitants convulsifs (*Soc. méd. psych.*, 12 novembre 1936).

(8) DERICQ, Coexistence de plusieurs délires d'origine différente chez le même aliéné (*Thèse de Paris*).

(9) J. LAURENT, Épilepsie et alcoolisme chronique avec accès délirant subaigu (*J. de médecine*, 1912, p. 121).

(10) BENON et FROISSARD, Fugues diverses chez un obsédé alcoolisé (*Journ. de psych. norm. et path.*, t. VI, n° 3, 1909).

(11) DUPRÉ et R. CHARPENTIER, Fugue hallucinatoire avec ictus épileptique intercurrent chez un alcoolique chronique (*Soc de psych.*, 19 novembre 1908).

(12) KRŒPELIN, Psychiatrie, 1910.

(13) GAUPP, Dipsomanie, 1901.

(14) CHOTZEN, Mischzustände bei Epilepsie und Alkoholismus (*Centralb. f. nervenh. u. psych.*, 1906, p. 129).

(15) ASCHAFFENBURG, Ueber die Stimmungsschwankungen dei Epileptiker, cité par MULLER (*Zeitsch. f. d. ges. neur. u. psych.*, bd IV, p. 2).

(16) BONHŒFFER, Die alkoholischen Geistesstörungen. (*Die deutsche Klinik*, 1906).

(17) ZIEHEN, Psychiatrie, 1911.

de nature épileptique et non d'origine alcoolique [Souques (1)]. En réalité, des cas relativement peu nombreux de dipsomanie doivent être rattachés à l'épilepsie [Mouratoff (2)], et les accidents convulsifs ou psychiques qui apparaissent au cours de l'accès dipsomaniaque, s'ils présentent les caractères des manifestations épileptiques, doivent être le plus souvent considérés comme d'origine éthylique.

Des actes extrêmement graves (attentats à la pudeur, vol à l'étalage, tentative de suicide, homicide, coups et blessures) peuvent être accomplis au cours de l'épilepsie psychique alcoolique, qui peut même prendre les caractères de la fureur épileptique.

L'interprétation pathogénique présente souvent des difficultés au point de vue médicolégal. Le diagnostic avec l'épilepsie psychique ne reposera que sur les renseignements recueillis sur l'état antérieur du sujet, sur l'aveu des excès de boisson, sur l'absence de crises d'épilepsie convulsive ou d'autres équivalents dans les antécédents du sujet [Colin et Livet (3), Bing et Schönberg (4)].

b. **De l'épilepsie au cours de l'alcoolisme chronique ou épilepsie alcoolique proprement dite.** — Nous ne désignons sous ce terme que l'épilepsie dont les accès se reproduisent périodiquement, sans cause déterminante immédiate, comme dans l'épilepsie dite idiopathique, chez les alcooliques chroniques ou chez d'anciens alcooliques devenus abstinents. Cette épilepsie habituelle des buveurs, comme l'appelle Bratz (5), est une maladie acquise, d'une durée ordinairement longue et souvent définitive [Dagonet (6), Prati (7), Corberi (8)].

Il est impossible de préciser la fréquence de cette variété d'épilepsie par rapport au nombre des alcooliques chroniques, puisque ceux-ci échappent, pour la plupart, à tout examen médical. Il est plus facile de déterminer sa fréquence par rapport au nombre des comitiaux, puisqu'il suffit, parmi un grand nombre d'épileptiques, de rechercher ceux chez lesquels les crises épileptiques ne sont survenues qu'après des excès alcooliques prolongés. Les statistiques, cependant, ne donnent que des moyennes bien différentes. Cela tient à ce que certains auteurs font rentrer dans le groupe de l'épilepsie alcoolique les cas dans lesquels les excès éthyliques n'ont fait que rappeler une épilepsie latente [Gelma (9), Christiani, (10), Cascella], de même que, chez les comitiaux ordinaires, il suffit parfois d'une légère dose d'alcool pour augmenter le nombre des crises [Salgo (11) Ricci]. Il ne s'agit pas, dans ces cas, d'épilepsie alcoolique, mais d'épilepsie aggravée par l'intoxication éthylique. Il ne faut pas confondre les alcooliques chroniques devenus épileptiques avec les épileptiques dont les crises sont devenues fréquentes sous l'action de l'intoxication éthylique.

Sur 100 épileptiques, Delasiauve (12) en trouve 8 chez lesquels l'épilepsie est d'origine alcoolique ; Bucelli (13), 2 seulement. Comme autres moyennes, nous citerons celles de Wildermuth (14) qui donne 1,4 p. 100, celle d'Echeverria (15) qui arrive à 13 p. 100, et celle de Stepanoff (16) qui atteint 46 p. 100.

Comme autres statistiques, Notkin (17) donne celles de Kovalevsky (60 p. 100), de Muller Schurch (70 p. 100), d'Hartmann (8 à 10 p. 100), de Furster (30 p. 100), de Jacobson, (10,7 p. 100). Paine (18) trouve 14 p. 100.

(1) Souques, Automatisme ambulatoire chez un dipsomane (*Arch. de neur.*, t. II, 1892).

(2) W. Mouratoff, L'alcoolisme et la psycho-névrose (*Encéphale*, juillet 1912, p. 11).

(3) H. Colin et Livet, Fugue d'origine alcoolique simulant la fugue épileptique (*Soc. clin. de méd. ment.*, avril 1912).

(4) R. Bing et S. Schnoberg, L'ivresse pathologique (*Schweizer med. Wochen.*, t. LV, n° 8, 19 février 1925).

(5) Bratz, *Loc. cit.*

(6) Dagonet, *Loc. cit.*

(7) L. Prati, Alcoolisme et épilepsie (*Ann. di Fren.*, 1909.

(8) Corberi, L'action de l'alcool dans l'épilepsie (*Rev. sperim. di Fren.*, juin 1924, p. 400).

(9) E. Gelma, Considérations sur les rapports de l'alcoolisme avec l'épilepsie latente (*Thèse de Paris*, 1908).

(10) Christiani, Rapports de l'épilepsie et de l'alcoolisme au point de vue médico-légal (*XIV° Congr. de la Soc. phrenia italienne.* Pérouse, 3-7 mai 1911).

(11) Salgo, Die pathologischen wechselbeziehungen der alkoholintoxication und der epilepsie (*Pesth. mediz. chir. Presse*, 1899).

(12) Delasiauve, Traité de l'épilepsie (Masson, édit., 1854).

(13) Bucelli, Il policlinico, 1898 (*Revue neur.*, 1898).

(14) Wildermuth, Les troubles psychiques de l'épilepsie au point de vue du droit criminel (*XXVII° Congr. de la Soc. psych. du sud-ouest de l'Allemagne.* Carlsruhe, 9-10 novembre 1895).

(15) Echeverria, Cité par Tamburini (*Epilepsia*, fasc. 1, 1912, p. 36).

(16) Stepanoff, *Vratch*, 1899 ; *Revue neur.*, 1900.

(17) J. Notkin, *Loc. cit.*

(18) H.-L. Paine, Manifestations psychiques de l'épilepsie (*Amer. j. of psych.*, avril 1923, p. 713).

Meneghetti et Salerni (1) trouvent que l'influence de l'alcoolisme comme cause d'épilepsie n'est pas très commune ; Agostini et Seppilli (2) n'observent aucun parallélisme dans une même contrée, entre la fréquence de l'alcoolisme et celle de l'épilepsie, et ils citent les opinions semblables de Ruata, Cristiani, Trèves, Consiglio et d'Orméa. Par contre, Cascella (3) remarque que, partout où la consommation d'alcool s'accroît, la fréquence de l'épilepsie augmente.

Pour nous mettre dans les meilleures conditions de recherches concernant cette cause étiologique de l'épilepsie, nous avons relevé, parmi les épileptiques hommes traités à notre consultation de l'hôpital psychiatrique Henri-Rousselle, ceux qui sont devenus épileptiques au cours de l'alcoolisme chronique et qui ont continué à avoir des crises, même s'ils s'étaient abstenus de toute intoxication. Sur 687 épileptiques, nous n'en relevons que 30, soit 4,3 p. 100, chez lesquels l'épilepsie doit être rattachée à l'alcoolisme. Nous en concluons, comme Claude (4), que la proportion des épileptiques est minime parmi le grand nombre d'alcooliques qui existent dans certains milieux.

Les accès se développent rarement dès la première année de l'intoxication alcoolique. Vogt admet cependant qu'ils peuvent apparaître avant la vingtième année chez les prédisposés, peu de temps après le début des excès alcooliques. Généralement, ils ne surviennent que chez des sujets s'alcoolisant depuis longtemps. Cette forme d'épilepsie est donc un symptôme tardif de l'alcoolisme chronique, et Motet (5), Moutard-Martin (6), Magnan et Bouchereau (7), Lasègue (8), Dagonet (9), accordaient à l'alcoolisme le principal rôle dans l'étiologie de l'épilepsie tardive. Pour Bratz (10), l'épilepsie alcoolique n'apparaît qu'à un certain âge, vers quarante ans ; entre trente-cinq et quarante ans pour Soultzo, et même beaucoup plus tard, entre quarante-cinq et cinquante-cinq ans, pour Drouet.

Parmi nos trente sujets, la première crise est apparue chez l'un à vingt-cinq ans et chez un autre à cinquante-deux ans. Ceux qui ont eu leur première crise entre vingt-cinq et trente ans avaient commencé à s'alcooliser entre quinze et vingt ans.

Trois seulement de ces alcooliques épileptiques avaient été atteints de convulsions infantiles ; chez l'un d'eux, la première crise n'est apparue cependant qu'à quarante-trois ans. Deux autres étaient d'anciens blessés cranio-cérébraux. Un seul était atteint de cirrhose de Laennec.

En général, l'épilepsie alcoolique survient chez des sujets dont les tares héréditaires ou personnelles ne sont pas particulièrement chargées. Notons toutefois sa fréquence chez les blessés cranio-cérébraux alcooliques. Dans plusieurs de nos observations, le père du malade était également un alcoolique, mais dans aucune nous ne relevons l'épilepsie chez les ascendants.

S'il y a lieu de tenir compte de la prédisposition originelle ou acquise dans certains cas, il est loin d'être démontré que l'intoxication alcoolique chronique ne provoque des crises comitiales que chez des prédisposés. Il n'est pas rare de rencontrer des sujets qui, de par leur hérédité et leurs antécédents, semblent remplir toutes les conditions d'une prédisposition marquée et qui ne présentent aucun phénomène convulsif sous l'influence de leurs excès alcooliques.

Les accès épileptiques des alcooliques chroniques ne diffèrent pas cliniquement des accès d'épilepsie classique. Notons cependant qu'ils sont rarement précédés de symptômes prémonitoires ou d'une aura. Dans cette forme d'épilepsie, les absences et les vertiges sont exceptionnels. Enfin, si le sujet s'abstient de toute boisson alcoolique, les crises restent peu fréquentes et sont facilement suspendues par le traitement au gardénal. Magnus-Huss (11)

(1) MENEGHETTI et SALERNI, Épilepsie et dégénérescence en rapport avec l'alcoolisme (*XIVe Congrès de la Soc. phrenia italienne*, Pérouse, 3-7 mai 1911).

(2) AGOSTINI et SEPPILLI, *Loc. cit.*

(3) CASCELLA, Contribution clinique aux rapports entre l'alcoolisme et l'épilepsie (*XIVe Congr. de la Soc. phrenia. italienne*, Pérouse, 3-7 mai 1911).

(4) H. CLAUDE, Sur le diagnostic des formes larvées de l'alcoolisme chronique (*Epilepsia*, fasc. 1, décembre 1912, p. 39).

(5) MOTET, *Loc. cit.*

(6) MOUTARD-MARTIN, Action comparée de l'alcool et de l'absinthe (*Soc. de thér.* 19 février et 19 mars 1869).

(7) MAGNAN et BOUCHEREAU, Alcoolisme chronique avec accès subaigu (*Gaz. méd. de Paris*, 1869).

(8) LASÈGUE, Sur l'alcoolisme subaigu (*Arch. gén. de méd.*, 1869).

(9) H. DAGONET, *Loc. cit.*

(10) BRATZ, *Loc. cit.*

(11) MAGNUS-HUSS, *Loc. cit.*

« a observé des ivrognes devenus épileptiques par la privation d'eau-de-vie et n'être débarrassés de leurs accès qu'après avoir repris l'usage de cette liqueur ». Nous n'avons jamais été témoins de faits semblables.

La pathogénie de l'épilepsie alcoolique a donné lieu à diverses opinions. D'après Drouet (1) et Marinesco (2), l'intoxication déterminerait une épilepsie alcoolique constitutionnelle ; pour d'autres [Lépine (3), Vigouroux et Prince (4)], les crises seraient dues à une auto-intoxication par lésions d'organes tels que le foie, les reins, etc. ; pour d'autres, enfin, à des troubles de glandes à sécrétion interne (5). Jauregg (6) admet qu'il existe, dans l'organisme de l'alcoolique, une toxine alcoologène. Magnan attribue la forme chronique de l'épilepsie des buveurs à des lésions matérielles des centres nerveux. « Les vieux alcooliques, écrit Legrain (7), porteurs de lésions acquises indélébiles, déjà avancées, comme tous les malades à lésions cérébrales circonscrites, pourront présenter des attaques épileptiformes. Dans ces cas, les phénomènes convulsifs ne sont pas imputables directement à l'alcool. » Ce sont ces accès que décrivaient Benoît de Giromagny (8), Dagonet (9), Prati (10) et Bratz (11), quand ils déclaraient que les convulsions épileptiques des alcooliques pouvaient devenir périodiques, incurables et transmissibles par la voie générative.

(1) DROUET, *Loc. cit.*

(2) S. MARINESCO, Sur les formes constitutionnelles de l'alcoolisme chronique, surtout sur l'épilepsie constitutionnelle alcoolique (*Thèse de Bucarest*, 17 juin 1900).

(3) R. LÉPINE, L'alcoolisme, encéphalopathie convulsive sans réaction méningée ; foie gras, faible quantité de plomb dans les viscères (*Rev. de méd.*, 10 janvier 1908).

(4) VIGOUROUX et PRINCE, Alcoolisme chronique et épilepsie (*Soc. clin. de méd. ment.*, janvier 1912, nº 30).

(5) AUBERTIN, Hyperplasie surrénale dans l'alcoolisme expérimental (*Semaine médicale*, 1907, nº 31). — PETROV, Altérations des glandes thyroïdes et surrénales dans les empoisonnements par l'alcool (*Roussky Vratch*, nº 20, 1910). — PARHON, Recherche sur le poids du corps thyroïde chez les aliénés de différentes catégories (*Revue neur.*, nº 11, 1912).

(6) W.-V. JAUREGG, Cité par SOULTZO, L'épilepsie alcoolique constitutionnelle (*Ann. méd. psych.*, novembre-décembre 1911, p. 383).

(7) LEGRAIN, Hérédité et alcoolisme (Doin, édit., 1899, p. 332).

(8) BENOIT DE GIROMAGNY, Cité par LEGRAND DU SAULLE, Étude médico-légale sur les épileptiques, p. 123.

(9) DAGONET, *Loc. cit.*

(10) L. PRATI, *Loc. cit.*

(11) BRATZ, Alcool et épilepsie (*Allg. Zeitsch. f. psych.*, t. LVI, 3 juin 1899).

Stern (12) et Bratz attachent une grande importance à l'artériosclérose. D'après nos recherches personnelles, l'athérome des artères cérébrales est plutôt rare chez les alcooliques chroniques. Sur 14 cas de delirium tremens terminés par la mort, nous n'avons noté dans aucun cas cette altération vasculaire ; cependant certains de nos sujets avaient atteint la cinquantaine, et leurs excès éthyliques remontaient à de nombreuses années.

Par contre, la méningite chronique et la sclérose cérébrale diffuse sont les lésions que l'on observe dans tous les cas d'alcoolisme chronique [Marchand et Georges Petit (13)]. Ces altérations sont causées par l'alcool même, dont la présence dans le liquide céphalo-rachidien a pu dans certains cas être décelée plus d'un mois après son absorption par les voies digestives [Villaret, Saint-Girons et Capoulade (14)].

Elles peuvent se traduire cliniquement par un syndrome paralytique (pseudo-paralysie générale alcoolique), avec légère hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien et prolongation de la précipitation du benjoin colloïdal dans la zone méningitique (15). L'auto-intoxication en rapport avec une hépatite scléro-graisseuse, si commune chez ces malades, joue également un grand rôle.

c. **La qualité et la quantité de l'alcool provocateur.** — Depuis longtemps, on a recherché quels étaient les spiritueux qui déterminaient dans l'organisme les modifications susceptibles de produire des crises convulsives.

Un premier problème se pose : l'alcool est-il plus convulsivant que les essences, et *vice versa* ?

De nombreux auteurs ont essayé de démontrer la toxicité de l'alcool par l'expérimentation sur les animaux. Parmi les principaux, il y a lieu de citer Camerarius, Fr. Petit, Lussana et Albertoni, et plus récemment Dujardin-Beaumetz et Audigé, Antheaume, Daremberg,

(12) H. STERN, Sur l'épilepsie d'origine alcoolique (*Medico-legal journal*, juin 1897).

(13) L. MARCHAND et GEORGES PETIT, Syndrome paralytique et attaques épileptiformes au cours de l'alcoolisme chronique (*Soc. anatomique*, 24 mai 1912).

(14) M. VILLARET, FR. SAINT-GIRONS et G. CAPOULADE, Un cas de méningite alcoolique subaiguë. Constatation de l'alcool dans le liquide céphalo-rachidien (*Soc. méd. des hôp.*, 19 décembre 1919, p. 1113).

(15) A. COURTOIS et H. PICHARD, Le liquide céphalo-rachidien des alcooliques (*Soc. méd. psych.*, juin 1929).

Joffroy et Serveaux, Magnan, Picault, Tsukamoto, Linossier, Baudran.

Joffroy et Serveaux, Rocques, Riche, Depaire ont, en outre, cherché à préciser la toxicité expérimentale des impuretés contenues dans les boissons alcooliques.

Des résultats obtenus, il semble bien établi que, dans les boissons distillées, l'alcool éthylique est surtout l'agent toxique le plus répandu. Les impuretés (aldéhydes, furfurol, acétone) sont également toxiques, mais agiraient surtout dans l'alcoolisme chronique :

C'est commettre une erreur, dit Joffroy (1), que de croire qu'en purifiant l'alcool on diminuera beaucoup les ravages de l'alcoolisme. Un point de vue beaucoup plus important que celui de la qualité, c'est celui de la quantité ; et, lorsqu'on dit que l'alcoolisme a fait des progrès considérables depuis que l'on fabrique des alcools d'industrie, cela ne tient nullement à ce que ces produits sont plus toxiques que les autres, mais cela tient, et les statistiques le prouvent surabondamment, à ce que l'on consomme plus d'alcool. »

Quant à l'action de ces mêmes produits dans la genèse des crises convulsives, les expérimentateurs n'arrivent qu'à des résultats tout à fait contradictoires : « Pour expliquer la variabilité des réactions motrices dans des expériences identiques, disent Joffroy et Serveaux (2), on est obligé d'invoquer la différence des propriétés de l'organisme, différence qui se rattache aux conditions variables dans lesquelles se sont faits la conception et le développement intra et extra-utérins. » Legrain fait également ressortir que, chez l'animal, les expériences sont négatives à l'égard de deux alcools les plus répandus (alcool éthylique et alcool amylique), qui donnent le premier l'ivresse classique, le second l'ivresse comateuse. Chez un chien, intoxiqué pendant deux ans par l'alcool éthylique donné par la voie digestive, M. Toulouse et moi n'avons jamais observé de crises convulsives ; cependant ce chien présentait deux fois par jour, après l'absorption de l'alcool mélangé à ses aliments, les symptômes de l'ivresse. Ce chien est mort en état de mal, sans qu'à ce moment il ait pris une dose plus forte d'alcool.

La toxicité des essences a donné lieu de même à de nombreux travaux. Marcé (3), en recherchant le pouvoir convulsif de l'essence d'absinthe, est arrivé à cette conclusion qu'il fallait plus de 4 grammes de ce toxique pour déterminer des convulsions épileptiformes. Magnan (4) reprit ces expériences. Après avoir vainement intoxiqué par l'alcool divers animaux, sans pouvoir les rendre épileptiques, il entreprit les mêmes expériences avec l'essence d'absinthe. Les animaux ainsi traités présentaient des crises convulsives : « Je suis certain, dit-il (5), que l'alcool, chez l'homme comme chez les autres animaux, ne produit pas les mêmes accidents que l'absinthe et qu'il est incapable, à lui seul, de déterminer des attaques épileptiformes ; et je suis certain aussi que, quand les attaques épileptiques surviennent, c'est qu'il y a un agent différent de l'alcool, et cet agent, je le répète, c'est habituellement l'absinthe. » Ce même auteur montra également que le furfurol, l'aldéhyde salicylique, l'essence de noyaux ont un pouvoir convulsivant indéniable. Motet et Laborde confirmèrent les expériences de Magnan.

Drouet (6) critiqua ces recherches en faisant remarquer qu'en prenant les chiffres de Magnan il faudrait administrer 40 grammes d'essence d'absinthe à un adulte pour provoquer les mêmes attaques expérimentales qu'on provoque chez un animal de 6 kilos avec 4 grammes d'essence. Jamais aucun buveur n'a absorbé de doses semblables. L'absinthe, telle qu'elle existait dans le commerce avant la prohibition, ne contenait, d'après Marcé et Debout, que 20 grammes d'essence par 100 litres.

Cadéac et Meunier (7), poursuivant les

(1) JOFFROY, Leçons de la clinique Sainte-Anne. Aptitude convulsive (*Gaz. hebd. de méd. et de chirur.*, 1896, p. 1117).

(2) J. JOFFROY et SERVEAUX, Mensuration de la toxicité vraie de l'alcool éthylique. Symptômes de l'intoxication aiguë et de l'intoxication chronique par l'alcool éthylique (*Arch. de méd. exp. et d'anat. path.*, n° 4, juillet 1897). — JOFFROY, De l'épilepsie et des convulsions dans l'expérimentation animale (*Revue neur.*, 1900, p. 163).

(3) MARCÉ, Note sur l'action toxique de l'essence d'absinthe (*Acad. des sc.*, 1864).

(4) MAGNAN, De l'alcoolisme avec expériences comparatives sur l'action de l'alcool et de l'absinthe. (*France médicale*, 1870). Recherches de physiologie pathologique avec l'alcool et l'essence d'absinthe (*Arch. de phys. norm. et path.*, mars et mai 1873).

(5) MAGNAN, *Soc. méd. psych.*, 29 avril 1872.

(6) DROUET, Recherches sur l'épilepsie alcoolique (*Ann. méd. psych.*, mars 1875).

(7) CADÉAC et A. MEUNIER, Des éléments épilepto-

mêmes recherches expérimentales arrivèrent à des conclusions toutes différentes de celles de Magnan. Pour eux, l'essence d'absinthe doit être innocentée ; l'essence d'anis est la cause principale des accidents. Ils montrèrent ensuite que l'on ne peut conclure de l'animal à l'homme, qui est un réactif plus sensible que le chien : « C'est ainsi, disent-ils, qu'un chien à jeun de 7 kilos doit ingérer 3 grammes d'essence d'hysope pour prendre une crise d'épilepsie, alors qu'un jeune homme fort et vigoureux, d'un poids dix fois plus élevé (70 kilos), est arrivé au même résultat en absorbant seulement 2 grammes de cette même substance. » A côté de l'essence d'absinthe, il existe d'autres essences aussi convulsivantes, qui se retrouvent dans des liqueurs communément absorbées (eau d'arquebuse, vulnéraire, vermouth, kummel, genièvre, etc.). Les principales sont les essences de sauge, d'hysope, de romarin, de fenouil, de tanaisie, de carvi.

Ces résultats expérimentaux contradictoires ne peuvent servir à élucider le rôle que jouent les spiritueux et les essences dans l'étiologie des crises convulsives chez l'homme alcoolique. Les opinions de nombreux auteurs basées sur des faits cliniques sont d'ailleurs aussi dissemblables. Magnan (1) admet que certaines essences comme l'absinthe peuvent créer de toutes pièces l'épilepsie chez les sujets prédisposés ; l'alcool seul ne produit pas de convulsions. « Si, chez l'homme, dit-il (2), des attaques d'épilepsie se montrent à la suite d'abus alcooliques, on peut être assuré que l'individu a eu, précédemment à ses excès, des attaques d'épilepsie et n'est autre chose qu'un épileptique, ou qu'il est prédisposé à cette névrose et que l'alcool a agi comme cause excitante. » Legrain (3), Weber (4), Maunier (5) sont aussi de cet avis.

gènes contenus dans les liqueurs et les condiments (*Congr. annuel de méd. ment.* Lyon, 1891, p. 243).

(1) MAGNAN, Conférences cliniques sur les maladies mentales et nerveuses ; alcool et absinthe ; épilepsie absinthique (*Gaz. des hôp.*, nos 79, 82, 85, 100 et 108, 1869).

(2) MAGNAN, *Loc, cit.* (*Congr. de Genève*, 1877).

(3) LEGRAIN, Hérédité et alcoolisme. (Doin, édit., 1889, p. 115).

(4) WEBER, Statistique des alcooliques traités à l'asile cantonal des aliénés de Genève de 1901 à 1906. (*Thèse de doctorat*, Genève, 1907).

(5) MAUNIER, Considérations sur l'absinthisme (*Thèse de Montpellier*, 1880).

Trousseau et Pidoux (6) considèrent les essences contenues dans les boissons comme la cause des accidents convulsifs. Billod (7) ne peut admettre que seuls les buveurs d'absinthe ont des attaques. Pour Lancereaux (8), « les huiles et les essences contenues dans les alcools accroissent tout au plus les propriétés excitantes de ces agents et modifient fort peu leurs expressions symptomatiques et leur pronostic ». Il accuse surtout le vin nouveau, le vin factice, celui qu'on a altéré par l'addition d'alcool et, avant tout, l'eau-de-vie de grains et de genièvre de reproduire l'ivresse convulsive. Pour Decaisne (9), c'est surtout l'abus du bitter, de l'absinthe, du vermouth, de la liqueur de la Grande-Chartreuse, des vins blancs sophistiqués. D'après Dagonet (10), « on peut observer des personnes prises d'attaques épileptiformes violentes après avoir absorbé, même accidentellement, en assez grande quantité, du vin blanc par exemple mêlé à de l'eau-de-vie, surtout quand cette dernière est de mauvaise qualité ». Gauthier (11), comme Magnan, admet que « les convulsions généralisées sont un symptôme de l'absinthisme aigu ; on ne les observe dans l'absinthisme chronique que sous l'influence d'un épisode aigu ».

Moeli (12), après avoir dressé une statistique basée sur 420 observations comprenant les indications formelles à l'égard du genre de boisson exclusivement absorbé, trouve que le vin et la bière sont les moins nocifs. Sur 21 sujets ne buvant que ces liquides, il ne trouve qu'un épileptique. Par contre, il note 3 épileptiques sur 20 buveurs de kummel, et 14 épileptiques sur 30 buveurs d'eaux-de-vie saturées de plantes amères et aromatiques.

Sur 7 cas d'épilepsie alcoolique, Legrand du Saulle (13) trouve, comme liquides ingérés, trois fois le vin rouge, une fois le vin blanc et de l'eau-de-vie, une fois de l'absinthe, deux

(6) TROUSSEAU et PIDOUX, Traité de thérapeutique.

(7) BILLOD, *Soc. méd. psych.*, 27 mai 1872.

(8) LANCEREAUX, *Dict. encycl. des sc. méd. Art. Alcoolisme.*

(9) DECAISNE, *Acad. de méd.*, 3 juin 1873.

(10) DAGONET, *Ann. méd. psych.*, 1873, p. 390.

(11) L. GAUTHIER, Étude clinique sur l'absinthisme chronique (*Thèse de Paris*, 1882).

(12) MOELI, Une remarque relative à l'épilepsie alcoolique (*Neurol. Centralb.*, novembre 1885).

(13) LEGRAND DU SAULLE, Étude médico-légale sur les épileptiques, Paris.

fois du vin, de la bière, de l'eau-de-vie, de l'absinthe, du bitter et du vermouth réunis. Guillemin (1) arrive aux mêmes constatations. Joffroy (2), par des observations cliniques, montre que les grands buveurs d'absinthe ne sont pas plus atteints d'épilepsie que ceux qui font abus de liquides alcooliques ne contenant pas d'absinthe ou d'essences. C'est également l'opinion de Drouet (3), de Marandon de Montyel (4), de Levert (5) et de Vogt (6).

D'après nos observations, quand il s'agit de crises accidentelles en rapport avec l'ivresse ou le délire alcoolique aigu ou subaigu, la concentration en alcool des liquides ingérés joue un grand rôle. Les eaux-de-vie, les liqueurs, les apéritifs, dont le degré en alcool est élevé, ont une action convulsivante plus accusée que le vin. Il y a lieu de tenir compte aussi de l'auto-intoxication secondaire due au mauvais fonctionnement des reins, et surtout du foie.

Dans l'épilepsie alcoolique proprement dite, la qualité des boissons est également très diverse. Sur 33 alcooliques chroniques internés dans notre service, qui avaient présenté à plusieurs reprises des crises épileptiques avant leur internement, nous avons pu préciser la qualité des boissons absorbées. Nous trouvons 18 sujets qui ne s'intoxiquaient qu'avec du vin rouge, 13 qui prenaient journellement du vin rouge, plusieurs apéritifs et du café arrosé (rhum ou calvados), et 2 sujets qui prenaient du vin rouge et du café arrosé. Cette forte proportion d'alcooliques épileptiques par absorption seule de vin rouge est due au prix actuel très élevé des apéritifs et peut-être aussi à la prohibition de l'absinthe. On retrouve cette même proportion chez tous les alcooliques du milieu asilaire ; c'est un fait d'observation courante. La quantité de vin absorbée par jour est de 3 à 4 litres. L'intoxication par le vin doit donc être considérée actuellement comme plus fréquente et aussi néfaste que l'intoxication par les eaux-de-vie, les liqueurs et les apéritifs.

(1) GUILLEMIN, Étude sur l'épilepsie alcoolique. (*Thèse de Paris*, 1877).

(2) JOFFROY, De l'aptitude convulsive (*Gaz. hebd. de méd. et de chirur.*, n° 12, 11 février 1900, p. 133).

(3) DROUET, *Loc. cit.*

(4) MARANDON DE MONTYEL, Contribution à l'étude médico-légale de l'épilepsie alcoolique (*Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég.*, 1891).

(5). LEVERT, Attaques épileptiformes et alcoolisme (*La Clinique*, n° 46, 15 novembre 1907).

(6). VOGT, Groupement clinique des épilepsies (*Assemblée générale de la Soc. psych. Allem.*, 1907.

Conclusions.

L'alcoolisme des parents est souvent une cause d'épilepsie chez leurs descendants.

Parmi les accidents convulsifs qui surviennent sous l'influence des excès éthyliques, il y a lieu de distinguer d'abord ceux qui apparaissent au cours de l'ivresse, du délire alcoolique aigu (delirium tremens) ou subaigu, et chez les alcooliques chroniques après de plus fortes libations. Il s'agit de crises épileptiques accidentelles, qui ne se reproduisent plus si le sujet devient tempérant. L'élément toxique joue le principal rôle, le rôle provocateur. La crise peut revêtir les caractères de l'épilepsie psychique.

A côté de ces accidents convulsifs passagers, il y a lieu de décrire l'épilepsie alcoolique proprement dite, qui se traduit par des accès convulsifs survenant périodiquement, sans cause déterminante immédiate, chez les alcooliques chroniques, même s'ils deviennent abstinents. En réalité, cette variété d'épilepsie est peu fréquente, puisqu'on ne la rencontre que chez 4,3 p. 100 des comitiaux. C'est généralement un accident tardif de l'alcoolisme chronique. Elle est due à des lésions matérielles des centres nerveux causées par l'intoxication ; en particulier, à la méningite chronique et à la sclérose cérébrale. L'auto-intoxication due à l'hépatite scléro-graisseuse, si commune chez ces malades, joue également un rôle important. Les altérations cérébrales et hépatiques peuvent être déterminées aussi bien par l'intoxication par le vin que par l'intoxication par les eaux-de-vie, les liqueurs et les apéritifs contenant des essences.

ICTÈRE CATARRHAL ET SYPHILIS

PAR

G. MILIAN

Il y a quelques années, étant du jury du concours de médecin des hôpitaux de Paris, le jury choisit un malade atteint d'ictère et pour lequel il posa le diagnostic d'ictère catarrhal. Arrivé tard pour le choix des malades, je ne vis ce patient qu'au dernier moment ; je constatai, en effet, qu'il avait toute la symptomatologie de l'ictère catarrhal et, suivant les idées que j'avais déjà à cette époque, je recherchai chez lui la syphilis. Il y avait, sur la verge, une macule blanchâtre, ronde, entourée d'une zone pigmentée ayant un centimètre et demi de diamètre, reliquat typique d'un chancre syphilitique. Il y avait dans l'aine, du côté correspondant, cinq ou six ganglions durs, mobiles, véritable pléiade comparable à celle qui accompagne le chancre syphilitique. Le patient ne fit d'ailleurs aucune difficulté pour avouer qu'il avait eu, quatre mois auparavant, une écorchure de la verge ayant duré environ trois semaines et qu'il ne montra à aucun médecin à cause de l'absence de douleur et de sa cicatrisation spontanée. Il y avait, en outre, une syphilide pigmentaire du cou des plus caractéristique.

Le jury avait ignoré cet incident pathologique. Il en fut de même du candidat, qui posa le diagnostic d'ictère catarrhal sans autre information et eut, de ce fait, la note 20, soit le maximum.

En tant que syphiligraphe qu'on accuse toujours de voir la syphilis partout, je gardai pour moi seul cette constatation, mais que je racontai à diverses reprises dans les discussions scientifiques relatives à la nature de l'ictère catarrhal (1).

C'était donc un ictère catarrhal typique, diagnostiqué tel par un groupe de médecins particulièrement compétents, où aucune étiologie n'avait été relevée, et où la syphilis récente était cependant patente.

Il y a quelque temps, je fus de nouveau du jury du concours de médecin des hôpitaux. Un ictère, dit catarrhal, fut également proposé au candidat.

Voici l'histoire de cet accident, d'après la narration que j'ai prise au cours de la plume, au fur et à mesure de l'exposé du candidat.

Il s'agit d'une jeune femme de vingt-huit ans, femme de chambre, atteinte de jaunisse depuis six semaines. Le début de cette jaunisse se fit par de la fatigue générale, des douleurs vagues dans les jointures, de la courbature et quelques douleurs abdominales sourdes, peu intenses, sans irradiation. La température maxima avait atteint une ou deux fois 38° et se maintenait en général à 37°5.

A l'examen, on constatait, chez cette jeune femme, un ictère assez foncé avec pigments biliaires dans les urines (réaction de Gmelin positive, mais sans sels biliaires, réaction de Hey négative). Il n'y avait ni sucre ni albumine dans les urines. Par contre, il y avait décoloration des matières fécales; on ne trouvait, d'ailleurs, ni bradycardie ni prurit.

L'état général est excellent. Il y a de l'anorexie ; mais la langue est rouge, propre, humide, non saburrale.

Le foie, un peu hypertrophié, mesurait 13 centimètres (2) sur la ligne mamelonnaire ; la rate était percutable. Quant au cœur, il était normal, et la tension artérielle au Vaquez était de 14-7 1/2.

Le diagnostic d'ictère catarrhal fut posé par le candidat, de même que par le jury, sans aucune réserve. La lithiase fut rejetée rapidement, et le candidat, comme le jury, pensa qu'il s'agissait d'un ictère sans cause connue, d'autant plus qu'on ne trouvait pas d'ictère dans l'entourage de la malade.

Le candidat conseillait cependant, à titre d'information complémentaire, les divers sérodiagnostics : pour les divers paratyphiques, le bacille typhique, la réaction de Wasserman.

Le candidat considéra le pronostic comme bon, car il n'y avait aucun signe d'insuffisance hépatique, et il conseilla comme traitement le salicylate de soude.

Le candidat obtint la note 20 sur 20, puisque son diagnostic était conforme à celui du jury.

Une seule chose avait un instant étonné le candidat : c'est que, si les réflexes rotuliens

(1) *Bruxelles médical*, 1934, n° 6, L'ictère syphilitique. — *Société française de dermatologie*, 7 juillet 1921, p. 390. — *Revue française de dermatologie et de vénéréologie*, novembre 1928, p. 554, etc.

(2) Le candidat avait dit 19 centimètres et le jury 13.

étaient normaux, les achilléens lui paraissaient difficiles à trouver, et il demandait d'ailleurs à refaire cet examen ultérieurement pour en chercher la signification. En réalité, les réflexes achilléens étaient entièrement abolis, ainsi que le jury d'ailleurs, pourvu de neurologistes, put le reconnaître, à ma demande.

Ceci nous prouve que, là encore, la syphilis est la cause de cet ictère catarrhal, d'autant plus que l'on trouvait, dans l'aine gauche de la patiente, un important groupe de ganglions inguinaux, véritable reliquat d'accident primitif, et que cette femme, mariée depuis quelques années, avait eu un seul enfant qui, au lieu de marcher à onze mois, marcha seulement à dix-huit.

Si donc des médecins rompus à la clinique n'ont pas trouvé d'étiologie patente à cet ictère catarrhal, il est permis de penser que celui-ci a une origine syphilitique dans ce cas, puisqu'on y trouve une série de raisons qui plaident en faveur de cette étiologie.

Je pourrais rapporter de nombreux faits analogues sinon peut-être plus caractéristiques encore de ma pratique journalière hospitalière ou urbaine, mais j'ai tenu à rapporter ces deux-ci, parce que les patients qui en font l'objet ont été examinés par des médecins des hôpitaux de Paris, qui ont porté le diagnostic d'ictère catarrhal en connaissance de cause, et que, par conséquent, on ne peut pas supposer de ma part un diagnostic tendancieux.

L'ictère catarrhal, tel que nous venons de le décrire d'après l'observation du candidat, est caractéristique de la syphilis ; un signe différentiel capital d'avec les ictères gastro-intestinaux infectieux, c'est *l'état de la langue*, qui est rose, humide, non saburrale, ou à peine saburrale, ainsi qu'on l'observe d'ailleurs dans les ictères syphilitiques secondaires les plus typiques survenant au cours de la roséole ou en contemporanéité avec des éruptions syphilitiques flagrantes.

Cet ictère est un peu plus fréquent à la période secondaire de la syphilis qu'aux périodes tardives, mais on peut l'observer également plusieurs années après le chancre, apparaissant, comme ici, sans cause apparente.

C'est au point qu'un ictère survenant *sans cause* au cours de la vie d'un individu doit faire suspecter immédiatement la syphilis, et que l'on pourrait paraphraser pour l'ictère catarrhal ce qui a été dit autrefois de la pleurésie *a frigore* : « Tout ictère sans fièvre ou avec fébricule qui n'a pas fait sa preuve est un ictère syphilitique », de la même façon qu'on disait et qu'on dit encore avec Landouzy : « Toute pleurésie sérofibrineuse qui n'a pas fait sa preuve est tuberculeuse. »

On m'apportera peut-être quelques cas contraires à cette conception, mais ils ne pourront être que rares et incapables d'infirmer la règle générale.

Ces faits n'ont pas qu'un intérêt théorique, cela va sans dire. Ils pourront permettre, pour le plus grand bien du malade, son avenir et sa descendance, de découvrir une *syphilis ignorée* et, d'autre part, d'administrer, au lieu du salicylate de soude ou un simple régime, un traitement antisyphilitique tel que le cyanure de mercure. Ce médicament nous paraît le traitement de choix à cause de ses propriétés diurétiques, et permettra certainement, comme je l'ai vu à plusieurs reprises, de raccourcir de beaucoup la durée de l'accident hépatique et, dans certains cas, d'empêcher celui-ci d'évoluer vers l'ictère grave.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Recherches expérimentales sur l'influence exercée par les opérations sur les veines vis-à-vis du nombre des plaquettes.

Pour René Fontaine, L. Israel et Souza Pereira (*A Medicina Contemporanea*, an 55, n° 14, p. 183, 4 avril 1937, Lisbonne), toute intervention chirurgicale tant soit peu importante entraîne des variations du taux des plaquettes : thrombopénie immédiate et très passagère suivie d'une hyperthrombocytose secondaire plus durable, qui précède un retour à la normale.

Ces modifications sont après les opérations veineuses particulièrement nettes, elles prédominent du côté opéré.

Il est possible que l'hyperplaquettose secondaire aux traumatismes veineux prépare le terrain sur lequel, dans certains cas, évoluera une phlébite.

M. Dérot

Ostéomyélite aiguë.

Le traitement de l'ostéomyélite aiguë est toujours à l'étude : M. BOUYALA présente à la Société de chirurgie de Marseille, le 21 décembre 1936 (*Bulletins et Mémoires*, décembre 1936) une fillette de douze ans guérie d'une ostéomyélite aiguë de l'extrémité supérieure de l'humérus. Le début de la maladie est brutal, avec température à 40°, pouls à 130, agitation et délire. Jusqu'au douzième jour, et malgré les demandes de l'entourage, on se contente de vaccination au propidon, pansements humides, immobilisation. Au douzième jour apparaît de la fluctuation : on ponctionne alors trois jours de suite une collection purulente, et on injecte localement du bactériophage.

Au quinzième jour seulement, les phénomènes généraux étant stabilisés, on intervient par une incision deltopectorale : le pus est sous la peau. Le col huméral est dénudé, l'os gris. On le trépane par cinq petites perforations à la mèche à métaux. Pansement au Dakin.

Après des alternatives de fermeture et de réouverture, et l'élimination de nombreuses petites esquilles, la plaie est définitivement fermée en dix mois.

Des radiographies pratiquées à intervalles réguliers avaient d'abord montré la diffusion de l'infection à la totalité de l'humérus. Peu à peu, l'os se régénérait et récupérait son intégrité radiographique.

Bouyala, qui a été particulièrement alarmé par l'aspect extensif des lésions et à hésité à faire la diaphysectomie, se félicite tout spécialement d'avoir été conservateur et de s'être abstenu d'intervention précoce.

ÉT. BERNARD

Résultats de la chirurgie conservatrice pour ovarite scléro-kystique.

Le traitement de l'ovarite scléro-kystique a toujours été considéré comme des plus délicat : on louvoie en effet entre deux extrêmes : soit conserver la fonction ovarienne et risquer de ne pas guérir son malade, soit pratiquer une hystérectomie et créer des dégâts peut-être hors de proportion avec les troubles existants.

P. DECOULX et G. PATOIR, sans prétendre trancher le problème, apportent les résultats éloignés de 165 interventions conservatrices (*Bulletin de la Société d'obstétrique et de gynécologie*, janvier 1937, p. 82). Éliminant tous les cas d'association d'une ovarite à une lésion de voisinage (annexite, salpingite, appendicite, déviation utérine) de même que les tentatives de chirurgie du sympathique, les auteurs n'étudient que les résections isolées pour ovarite pure.

A remarquer d'emblée que la thèse conservatrice n'a pas été choisie *a priori*, puisque, à côté des 165 cas de résection, les auteurs ont pratiqué 35 fois des hystérectomies d'emblée. La chirurgie mutilatrice a donc été préférée dans 17 p. 100 des cas.

Voyons les résultats éloignés des résections ovariennes :

Tout d'abord, 53 p. 100 de mauvais résultats avec persistance des douleurs, règles irrégulières et douloureuses, impossibilité de mener une existence normale. Sur cette énorme proportion, le quart des malades a dû subir une hystérectomie dans les trois premières années.

Les bons résultats se rencontrent dans 47 p. 100 des cas ; sur ce nombre, un quart des femmes ont eu des enfants après l'intervention.

Decoulx et Patoir concluent donc en faveur des interventions conservatrices, qui donnent d'excellents résultats dans la moitié des cas et qui valent toujours la peine d'être essayées, d'autant plus que l'hystérectomie elle-même ne suffit pas à guérir un nombre important de malades (environ un quart).

ÉT. BERNARD.

Le Basedow gynécologique.

Les relations étroites qui unissent la thyroïde et l'ovaire sont particulièrement appréciables en cas de maladie de Basedow.

MIRCEA, K. CONSTANTINESCU et AL. STOENESCU établissent, d'après 10 observations détaillées, qu'il existe une série de troubles d'ordre ovarien qui sont directement en rapport avec les perturbations du fonctionnement thyroïdien (*Revista de Obstetrica, Ginecologie, Puericultura*, Bucarest, janvier-mars 1937, p. 12 à 17). Dans tous ces cas, on s'est assuré qu'il n'existait aucune altération organique des annexes.

Le traitement isolé de l'hyperthyroïdie, médical, physique et chirurgical, a amélioré considérablement l'état ovarien. L'association de quinine et de traitement opothérapique a donné des résultats rapides et de longue durée. Agissant par ses propriétés vaso-constrictives et diminuant de ce fait la capacité fonctionnelle du corps thyroïde, la quinine, administrée suivant la méthode de Lancereaux-Paulesco, mérite d'être retenue et employée dans tous les cas de « Basedow gynécologique ».

ÉT. BERNARD.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

REVUE GÉNÉRALE

L'HÉMATOLOGIE EN 1937

PAR MM.

P. HARVIER et J. MALLARMÉ

Il règne, dans le domaine de l'hématologie, une très grande activité. On en peut juger par l'importance des travaux qui sont publiés chaque année.

Il n'est ni dans notre intention ni dans nos possibilités de faire une revue annuelle complète, que rend illusoire le trop grand nombre des écrits. Bien des articles, d'ailleurs, ne font que confirmer des points déjà acquis, sinon classiques.

Aussi, pour nous limiter volontairement, n'aborderons-nous que quelques questions plus spécialement étudiées ou discutées ces dernières années.

I. — La ponction sternale. L'étude du myélogramme et la myéloculture.

Après la ponction de la rate, la ponction du sternum déjà utilisée par les auteurs étrangers : russes, anglo-saxons, italiens, est entrée dans les mœurs médicales françaises, il y a dix-huit mois : Les communications de MM. Debré, Lamy et Sée (1), de MM. Carnot et Mallarmé (2), l'article de MM. Debré, Lamy, Sée et Mallarmé (3), la thèse de l'un de nous (4) ont mis au point la question.

La *ponction du sternum* est faite à l'aiguille. Nous nous servons d'une aiguille spéciale (5), dont le dispositif avec mandrin permet une manipulation simple, non traumatisante, indolente. L'anesthésie locale préalable est inutile ; la transfixion du sternum est un accident irréalisable. La ponction se fait en plein manubrium sternal ou bien sous l'angle de Louis, à la hauteur du deuxième ou du troisième espace intercostal.

(1) R. DEBRÉ, LAMY et SÉE, La myélographie ; La médulloculture (*Soc. méd. hôp. Paris*, 13 décembre 1935).

(2) P. CARNOT (*Soc. méd. hôp. Paris*, 13 décembre 1935). — P. CARNOT, MALLARMÉ et LAVERGNE, Trois cas de médulloecultures positives ; A propos de la myélographie chez l'adulte (*C. R. Soc. biol. Paris*, 25 janvier 1936).

(3) DEBRÉ, LAMY, SÉE et MALLARMÉ, L'exploration de la moelle osseuse (*Presse médicale*, n° 92, 4 novembre 1936).

(4) MALLARMÉ, Étude du myélogramme normal et pathologique (*Thèse de Paris*, 1937). — On y trouvera la bibliographie complète, étrangère et française.

(5) MALLARMÉ, A propos de la ponction sternale (*Soc. franç. d'hématologie*, Séance du 5 mai 1936. *Le Sang*, 1936, p. 776).

L'entrée de l'aiguille dans le tissu spongieux de l'os sternal se reconnaît à une sensation de craquement ou d'obstacle rompu. Il suffit alors d'aspirer à la seringue quelques gouttes de moelle rouge, pour un myélogramme, plusieurs centimètres cubes pour une myéloculture.

Le *myélogramme* se fait par étalement direct de la substance médullaire entre lame et lamelle ; il est coloré par les méthodes panoptiques utilisées pour le sang.

Les éléments reconnus au microscope sont très nombreux, appartenant à la série granulocytique, ou à la série érythroblastique ; plus rares sont les mégacariocytes, les lymphocytes, plasmocytes, monocytes et cellules réticulées ou endothéliales.

L'étude du myélogramme a été faite, tout d'abord chez le sujet normal, adulte et enfant, pour permettre d'établir les variations que créent les états pathologiques. Parmi eux, il faut insister surtout sur les aspects que donnent les *anémies* : suivant la réaction médullaire, on peut reconnaître les anémies plastiques et hypoplastiques. Mais la ponction sternale est particulièrement utile pour le diagnostic de la *maladie de Biermer*, hépato et gastro-sensible ; là, et là seulement, on retrouve le mégaloblaste, l'hématie primordiale embryonnaire, qui a un aspect très particulier et permet de poser un diagnostic certain d'anémie pernicieuse. Ce moyen est précieux pour différencier de la maladie de Biermer les anémies qui, cliniquement, lui ressemblent, telle l'anémie cancéreuse.

La ponction du sternum rend aussi les plus grands services pour reconnaître les leucémies, et en particulier les *états aleucémiques* qui ne font pas leur preuve par l'examen du sang, qu'il s'agisse de myélocytose, de lymphocytose ou de leucoblastose aleucémique.

Dans le cas de granulocytopénie apparente du sang, il est souvent difficile de se prononcer sur sa nature : agranulocytose vraie ou leucémie aiguë ? le myélogramme décidera.

Souvent, aussi, il permettra seul de différencier une leucémie aiguë d'une angine à monocytes.

Enfin, c'est grâce à la ponction sternale et aux *ponctions couplées* (sternum, ganglion, rate) que l'on a la clef d'états cliniques ou hématologiques mal définis, cela surtout chez l'enfant.

On verra plus loin que la ponction du sternum aide grandement au diagnostic de *myélome* ou de *tumeur osseuse métastatique*.

La *myéloculture* permet aussi d'intéressantes études. Elle est un moyen commode de cultiver le sang chez le nourrisson dont la ponction veineuse est difficile. Elle a donné des résultats

positifs dans des cas de septicémies, dont les hémocultures étaient restées ou étaient devenues stériles. Storti et Filippi (1) ont récemment insisté sur ce fait que la médulloculture peut déceler le bacille d'Éberth bien après la fin de la fièvre typhoïde.

La ponction du sternum peut encore aider au diagnostic de *paludisme* ou de *leishmaniose*.

II. — Estomac et anémies. Nature et mode d'action du principe antipernicieux. Anachlorhydrie et anémie ferriprive.

Les mémorables travaux de Castle, en 1929, avaient mis en évidence l'existence d'un principe antipernicieux de l'estomac.

Il restait à résoudre quels étaient la nature et le mode d'action de ce principe et ses rapports avec le suc gastrique. C'est la solution de ce problème qu'ont cherchée les travailleurs français et étrangers, pendant ces dernières années.

Leurs études expérimentales ont été conduites suivant un plan physiologique : retentissement sanguin de résections gastriques plus ou moins étendues chez l'homme et chez l'animal, et des injections du suc gastrique, de ses composantes, soit dans les anémies humaines, soit chez l'animal anémié expérimentalement.

Les résections gastriques n'ont pas donné les résultats qu'on escomptait. Chez l'homme, où la gastrectomie, si étendue qu'elle soit, n'est jamais totale, les anémies à la suite de gastrectomies sont exceptionnellement du type biermérien ; plus souvent ce sont des anémies transitoires banales, hypochromes (Fasiani et Chiatellino, Merklen, Bécard, Fontès) (2), ou à retardement (Guillaume) (3).

Chez l'animal, pas plus que chez l'homme, les résections gastriques ne déterminent pas d'anémie pernicieuse vraie, mais des anémies hypochromes ou des anémies simples (Petri, Fontès et Thivolle, Ducuing) (4).

Seul Bence (5) obtient une anémie biermérienne chez le porc gastrectomisé totalement. La plupart des insuccès ou des résultats douteux sont dus, d'une part, aux difficultés d'expérimentation et, d'autre part, au fait que le pouvoir antipernicieux n'est pas limité à l'estomac ; il déborde largement l'estomac, se retrouve dans le duodénum (Schorp, Mac Kean et Van der Heide), dans l'intestin grêle (Gutzeil, Grosetti), dans l'urine même (Decostello, Wakerlin) (6).

Bien plus intéressante est la méthode des injections de suc gastrique. On connaît déjà les résultats des injections de muqueuses gastriques. A la suite de Singer (7), Rambert (8) a étudié l'activité du suc gastrique par le test réticulocytaire du rat blanc ; il en expose les résultats dans sa thèse. Dans tous les cas d'anémie pernicieuse, la réponse réticulocytaire est négative ; dans tous les autres cas, elle est positive, même dans les anémies hypochromes achlorhydriques. Cela prouve bien l'existence du principe antipernicieux dans le suc gastrique et sa carence dans la seule anémie pernicieuse de Biermer.

Sur la nature de ce produit anti-anémique, on discute encore. Castle admettait que le principe naissait de l'interréaction de deux facteurs, un facteur intrinsèque différent des éléments gastriques connus jusqu'alors et que cet auteur pense être une enzyme, un facteur extrinsèque présent dans le muscle de bœuf et analogue à la vitamine B. Pour Morriss, par contre, en raison de son action parentérale, le facteur gastrique antipernicieux est une hormone, l'« addisine » ; son déficit crée l'anémie, son excès l'hyperglobulie. En fait, cette hormone n'est pas démontrée physiologiquement ; Vlados (9) conteste l'action de l'addisine ; l'action érythrémiante du facteur gastrique est discutée par Vohlard (10).

La question de la nature du principe actif de l'estomac devait se compliquer à la suite des

(1) STORTI et FILIPPI, Étude morphologique et bactériologique de la moelle osseuse dans la fièvre typhoïde (*Soc. franç. d'hématologie*, 5 mars 1937. *Le Sang*, p. 410).

(2) R. MERKLEN, ISRAEL et F. FRŒHLICH, Le sang des anciens gastrectomisés (*Presse médicale*, n° 53, 1er juillet 1936). — BÉCARD et LUQUET, Gastrectomies et anémies consécutives (*Bull. Soc. méd. Paris*. Séance du 27 juin 1936). — FONTÈS, KUNLIN et THIVOLLE, L'anémie consécutive à la gastrectomie ne peut être qu'hypochrome (*Nutrition*, 1936, n° 4).

(3) GUILLAUME, Étude physiopathologique sur le rôle hématopoïétique de l'estomac. Les anémies provoquées post-opératoires des gastrectomies (*Arch. mal. app. dig. et mal. nut.*, n° 9, novembre 1936).

(4) PETRI, BOGGLILD, OHLSEN, SŒBORG et BUSCH, *Acta medica Scandinavica*, 11 décembre 1935 ; *Hospitalsidente*, 1935, p. 629 ; 1936, p. 509. — FONTÈS, KUNLIN et THIVOLLE, Le métabolisme du fer et l'hématopoïèse chez le chien après gastrectomie totale et exclusive (*Le Sang*, n° 4, 1936). — DUCUING, MICLETZKY et SOULA, L'anémie agastrique expérimentale (*Le Sang*, n° 4, 1936).

(5) BENCE, *Zsch. f. Klin. Med.*, 130, juin 1936).

(6) WAKERLIN et BRUNER, *Arch. int. med.*, n° 57, mai 1936 ; *The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, n° 7, 15 août 1937.

(7) SINGER, *Klin. Woch.*, n° 6, 1935. — SINGER et WECHSLER, *Klin. Woch.*, n° 19, 1936.

(8) RAMBERT, Les bases du traitement des anémies par les préparations gastriques (*Paris médical*, n° 31, août 1936). — Le principe antipernicieux de l'estomac. Sa recherche par le test du rat blanc dans le suc gastrique (*Thèse de Paris*, 1937).

(9) VLADOS, BAGDASAROV, DULCIN et BOUDARENKO, *Act. med. Scand.*, n° 88, 1936, p. 285).

(10) VOHLARD, *Zbl. f. innere Med.*, n° 17, 25 avr. 1936.

travaux de Greenspon (1) sur l'*action inhibitrice de la pepsine*. La pepsine exerce une action antagoniste vis-à-vis du facteur intrinsèque ; c'est sa neutralisation par la viande de bœuf qui rend le suc gastrique efficace et non l'adjonction d'un facteur extrinsèque, comme l'admet Castle. La théorie de Greenspon n'est cependant pas confirmée par Hones, Hansen-Prüss et Edwards (2) non plus que par Flood et West (3), ni par Castle (4) ; tous ces auteurs reconnaissent l'authenticité du facteur extrinsèque. Fitz Hugh et Creskoff (5), tout en admettant la destruction de la « ventriculine » de Greenspon par la pepsine, admettent la nécessité du facteur extrinsèque.

Les rapports du facteur gastrique et du facteur hépatique ne sont pas encore précisés. Cependant, et malgré Morriss, on admet le plus communément que l'extrait actif du foie n'est qu'un produit de stockage résultant de la combinaison thermostable des deux facteurs gastriques. Castle, en 1936, pose ces relations en véritable équation. Roth (6) contribue à son étude physiologique.

Il en est d'autres, enfin, qui admettent une action renforcée par l'association des deux produits gastrique et hépatique (7).

Mais l'estomac ne joue pas seulement un rôle de premier plan dans la genèse de l'anémie pernicieuse par carence du principe de Castle. L'achlorhydrie elle-même peut engendrer une anémie par carence martiale, due à l'inabsorption du fer; des articles de Brumm (8), de Benhamon (9), de With (10) et de Corelli (11) rappellent les bons effets du fer à hautes doses dans l'anémie par achlorhydrie. Expérimentalement, Fontès et Thivolle (12) établissent la valeur thérapeutique du caséinate de fer chez le chien gastrectomisé. Schultze (13) note que les effets de l'association

(1) GREENSPON, The nature of the antipernicious anemia principe in stomach (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 25 janv. 1936).
(2) HONES, HANSEN-PRUSS et EDWARDS, *The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, n° 24, 13 juin 1936.
(3) FLOOD et WEST, *Proc. of the Soc. f. Ex. Biol. and. Med.*, n° 4, 1936.
(4) CASTLE et THOMAS HALE HAM, *The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, n° 18, 31 octobre 1936.
(5) FITZ HUGH et CRESKOFF, *The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 17 octobre 1936.
(6) ROTH, *Klin. Woch.*, n° 40, 3 octobre 1936.
(7) REIMANN, BIDERMANN et ZWILLINGER, *Zschr. f. Klin. Med.*, n° 2, 24 mai 1936. — FLOOD et WEST, déjà cités. — KAMERLIN et GROTEPASS, *Nederlansch Tijdschrift voor Geneeskunde*, n° 19, 9 mai 1936.
(8) BRUMM, *Zbl. f. innere Med.*, n° 14, 4 avril 1936.
(9) BENHAMON, *Presse médicale*, 24 juin 1936.
(10) WITH, *The Lancet*, n° 5862, 4 janvier 1936.
(11) CORELLI, *Il Policlinico, Jez med.*, n° 3, 1er mars 1936.
(12) FONTÈS et THIVOLLE, *Le Sang*, n° 2 et n° 4, 1936.
(13) SCHULTZE et ELWEHPEM, *Journ. of Biol. chem.*, 1933, p. 357.

fer-cuivre chez le rat anémique sont supérieurs à ceux du fer isolé. Et Roth (14) reprend chez l'homme ce traitement combiné, en administrant, en même temps que les préparations martiales, du sulfate de cuivre à 1 p. 100, à la dose de XXX gouttes par jour. Le rôle du cuivre apparaît à certains si important qu'ils proposent de pratiquer sa recherche et son dosage dans le foie de veau embryonnaire (15) et dans le sang des enfants anémiques (16).

III. — La maladie hémolytique.

En substituant au terme d'ictère hémolytique celui de *maladie hémolytique*, MM. Debré, Lamy et Mme Schrameck revisent les opinions jusque-là en cours et prennent nettement position pour une maladie spéciale (17).

L'ictère hémolytique est, on le sait, surtout connu grâce aux travaux des auteurs français du XXe siècle. Dans la conception la plus générale, et malgré des divergences, c'est à l'hémolyse et à l'ictère qu'ils donnent la première place, et leurs préoccupations pathogéniques visent à découvrir et le mode et le siège de cette hémolyse. Des observations récentes ont permis, une fois de plus, de préciser les rapprochements et les différences que l'on doit établir entre l'*hémolyse de l'ictère hémolytique* et celle de l'*hémoglobinurie paroxystique* (18).

Malgré tout, ni l'ictère, ni les stigmates de l'hémolyse (fragilité globulaire) ne seraient des signes constants de la maladie hémolytique. Cela permet à MM. Debré, Lamy et à Mme Schrameck d'étendre le cadre de la maladie hémolytique à des *formes frustes*, se manifestant par une simple anémie chronique de l'enfance ou par une grosse rate isolée type Banti. Ils découvrent parfois la maladie derrière des états infectieux avec fièvre, ou certaines anémies hémolytiques aiguës, type Lederer-Fiessinger.

Le diagnostic classique entre *ictère hémolytique*

(14) ROTH, *Med. Klin.*, n° 31, 31 juillet 1936.
(15) GRUZEWSKD et ROUSSEL, *C. R. Soc. de biol.*, 17 octobre 1936.
(16) LESNÉ, ZIZINE et BRISKAS, *C. R. Soc. de biol.*, 6 juin 1936.
(17) R. DEBRÉ, LAMY, SÉE et Mme SCHRAMECK, La maladie hémolytique familiale (*Soc. méd. hôp. Paris*, 15 mai 1936). — Mme SCHRAMECK, La maladie hémolytique (*Thèse*, 1937).
(18) CAIN, CATTAN et BOUWENS, L'anémie hémolytique ictérigène avec hémoglobinurie paroxystique et hémosidémie permanente (*Soc. méd. hôp. Paris*, 22 janvier 1937). — BRULÉ, HILLEMAND et GOUBE, Deux cas d'hémoglobinurie paroxystique, les difficultés du diagnostic clinique et hématologique (*Soc. méd. hôp. Paris*, 12 février 1937). — DE GENNES, SALLES et WILLOT, Sur un cas d'ictère hémolytique acquis (*Soc. méd. hôp. Paris*, 12 mars 1937).

acquis et *ictère hémolytique congénital* (1) ne se pose pas pour ces auteurs. Sans doute ne nient-ils pas les hémolyses au cours de processus infectieux ou toxiques. Par contre, les ictères acquis sans étiologie nette et évoluant chez l'adulte d'une manière subaiguë ou chronique ne sont, en réalité, que des ictères congénitaux latents et manifestés sur le tard; il en est de cette maladie congénitale comme de bien d'autres. Sa révélation peut se faire à l'âge adulte et parfois brusquement, simulant alors une autre affection et particulièrement ces anémies aiguës fébriles dont nous avons déjà parlé. Une opinion analogue est soutenue par les auteurs étrangers (2).

Le *caractère congénital et familial* de la maladie est pour ces auteurs français, comme pour beaucoup d'étrangers, un des plus importants : la maladie hémolytique paraît être du domaine des mutations brusques étudiées par les généticiens et obéit aux lois de transmission mendélienne. Il est donc de premier intérêt d'examiner les collatéraux et parents d'enfants porteurs de splénomégalie, pour en reconnaître la nature hémolytique (Debré, Lamy, Lesné) (3). Des *malformations* accompagnent souvent l'ictère hémolytique, sur lesquelles Gäusslen, le premier, a attiré l'attention. L'observation de Cathala (4), la thèse de Mme Schrameck nous font connaître les dystrophies craniennes « en tour », les déformations des os longs, des dents, les ulcérations des jambes, les anomalies oculaires, les troubles de développement physico-psycho-endocrinien, les troubles cardiaques (malformation ou retentissement cardiaque secondaire à l'anémie), Contre l'avis des pédiatres, ces malformations sont des *stigmates d'hérédo-syphilis* pour Netter, Pinard, Flandin, qui conseillent un traitement antisyphilitique au bismuth ou au mercure.

Les malformations ne touchent pas seulement le squelette ; *elles sont aussi globulaires* : les globules rouges sont nains (microcytes) et, suivant les auteurs allemands, sont sphériques, « kugelzell » (Nægeli), cette déformation volumétrique expliquant la fragilité des hématies aux solutions salines.

La tare globulaire, qui échappait aux auteurs français, serait pour les auteurs allemands le fait essentiel dans l'ordre pathologique (Hausen. Klein ; Löwinger (5) ; elle peut être vérifiée par ponction sternale laquelle montre les microblastes à côté de macroblastes (Löwinger). C'est elle qui conditionne la maladie, c'est elle qui se transmet héréditairement. L'hémolyse, qu'elle soit générale ou splénique, n'est qu'un phénomène réactionnel contre la tare globulaire, mais dont les effets dépassent le but ; ainsi apparaissent les symptômes morbides : splénomégalie, anémie, ictère, dont l'importance n'est que clinique. C'est sur eux qu'agit la splénectomie ; elle laisse par contre la maladie, c'est-à-dire la malformation des globules rouges.

Cette théorie n'est pas admise par tous; Heilmeyer Ludwig (6), tout en reconnaissant les modifications globulaires, en rend responsable initialement une hémolyse splénique.

Au reste, quelle que soit la conception que l'on se fasse de la maladie, tout le monde est d'accord pour reconnaître les bons effets de la *splénectomie*. Les articles de Grégoire, Heilmeyer et Albus, Momigliano-Levi et Banati (7) prônent la méthode chirurgicale et son indication précoce dans l'ictère hémolytique.

IV. — Les maladies du système réticulo-endothélial.

Le système réticulo-endothélial n'est plus une simple expression physio-histologique. Il a acquis droit de cité dans le domaine pathologique; il englobe une série d'affections, autrefois séparées et mal définies.

Pour le seul département des maladies du sang, ces affections sont nombreuses, ce qu'on explique aisément, le système réticulo-endothélial étant à la base de tout tissu hémoformateur.

La classification des affections du système réticulo-endothélial est encore imprécise. Chaque année en ajoute de nouvelles. Parmi elles, nous connaissons, depuis 1932, la *myélose aleucémique mégacariocytaire* de Fabre et Croizat (8), dont le tableau est celui d'une splénomégalie avec anémie,

(1) FLANDIN, BERNARD et MALLARMÉ, Ictère hémolytique consécutif à une septicémie double à bacille d'Éberth et à streptocoque (*Soc. méd. hôp. Paris*, 10 mai 1935).

(2) WANGH, *Folia Hæmatologica*, p. 291-303, mai 1935. SCOTT, Achlolurie foundice ; the serial owset of acute blood crisis in an entire family (*Lancet*, 1935, t. II, p. 872). — MURRAY-LYON Familial achlolurie foundice simulating Lederers anæmia (*Brit. Med. Journ.*, t. I, p. 50).

(3) LESNÉ, LAUNAY et HUREZ, Maladie hémolytique familiale (*Soc. de pédiatrie de Paris*, 18 juin 1935).

(4) CATHALA, DUCAS, ABAZA, Anémie splénique hémolytique et dystrophie cranienne. Syndrome de Gässlen (*Soc. méd. hôp. Paris*, 29 novembre 1935).

(5) HAUSEN, KLEIN, *Deutsch. Archiv. für Klin. Med.*, 22 août 1934. — LÖWINGER, Das Bild der Knachenmarkes bein der Konstitutionellen hömolytischen Anämie (Icterus Hæmolyticus) (*Jol. Hæmatolog.*, t. XLIII, 1, novembre 1935).

(6) HEILMEYER, HALBUS, *Deutsch. Archiv für Klin. Med.*, 6 octobre 1935.

(7) R. GRÉGOIRE, Le traitement de l'ictère hémolytique et ses résultats (*Presse médicale*, n° 97, 2 déc. 1936). — MOMIGLIANO-LEVI et BANATI, *Arch. per la Scienze med.*, t. LIX, mai 1935.

(8) FABRE, CROIZAT, GUICHARD, *Ann. de med.*, t. XXXV, n° 1, 1934).

myélémie et érythroblastémie importante. La coupe anatomo-pathologique de la rate montre une importante réaction mégacariocytaire, prouvée par la ponction splénique (P. Émile-Weil, Isch Wahl et Mme Perlès) (1). De cette myélose aleucémique mégacariocytaire, ces derniers auteurs rapprochent l'érythroblastose splénique de l'adulte. Nos lecteurs trouveront dans ce même numéro un article de ces auteurs sur ce sujet spécial.

Dustin et Weil (2) décrivent *une forme particulière de réticulo-endothéliose* avec anémie grave, fièvre, hépatomégalie, splénomégalie et évolution mortelle ; on constate une réaction inédite de tout le système réticulo-endothélial, caractérisée par de volumineux symplastes histiocytaires.

Les *réticulo-endothéliomatoses leucémiques* ou *leucémies à monocytes* intéressent toujours les hématologistes.

La leucémie aiguë à monocytes existe-t-elle ? Cette question a reçu des réponses très différentes suivant les auteurs.

Nægeli la nie. Pour lui les soi-disant monocytes jeunes ne sont que des myéloblastes monocytoïdes ou dédifférenciés. Marchal (3) reconnaît qu'il est bien difficile de distinguer le monoblaste du leucoblaste normal ou altéré. Pour les auteurs américains, par contre, la leucémie aiguë à monocytes existe bien certainement ; Gardner (4), cependant, n'en admet qu'un très petit nombre de cas authentiques. Ces contradictions sont expliquées par la morphologie si variée que prend la cellule souche dans la leucémie aiguë, où elle n'est pas semblable à elle-même d'un malade à un autre, et même d'une cellule à une autre, sur une même lame ; les atypies morphologiques sont telles qu'il n'est pas difficile de dire qu'elles approchent de la morphologie monocytaire. Rien cependant ne prouve la filiation.

Pour la leucémie monocytique chronique, Marchal maintient sa fréquence et son indépendance, vis-à-vis de la leucémie lymphoïde chronique.

Parmi les *réticuloses dites de stockage*, Van Bogærth (5) range l'*idiotie amaurotique de la maladie de Niemann Pick*, ayant retrouvé ces deux états en Belgique dans une même famille d'israélites polonais.

Merklen et ses collaborateurs (6) poursuivent l'étude de la *maladie de Gaucher* ; ils signalent les localisations pulmonaires et méningées de cette réticulose spéciale.

Pour arriver au diagnostic, Kveim (7) avait trépané un tibia et constaté dans la pulpe rouge des cellules de Gaucher ; Cambier (8) avait fait une biopsie de la rate aux mêmes fins. Plus simple est l'exploration des organes hémoformateurs par ponction de la rate (Merklen) ou par ponction couplée de la rate et de la moelle (Löwinger) (9).

La *maladie de Hand Schüller Christian* fait l'objet d'une communication de Rathery et Bargeton (10). Ces auteurs signalent, outre les signes classiques : déformations crâniennes, exophtalmie, diabète insipide, l'apparition tardive d'une hyperlipémie et hypercholestérolémie. Cela aurait, pour ces auteurs, la signification d'un trouble secondaire, en retard sur les signes cliniques. Cherchant enfin une raison valable au syndrome de dyslipoïdose, ils émettent l'hypothèse d'une origine endocrinienne hypophysaire, puis thyroïdienne.

Le *réticulo-sarcome d'Ewing* est observé et étudié par Clément et Mlle Delon (11). Contrairement au myélome, il survient chez des sujets jeunes, 80 p. 100 avant trente ans. C'est une affection qui reste, au début, localisée de préférence a une diaphyse, la diaphyse fémorale par exemple. Pourtant, le cas que rapportent ces auteurs est d'emblée diffus : le crâne de l'enfant apparaît déformé de multiples bosses ; les os plats, la colonne cervicale sont atteints ; l'aspect radiologique vermoulu rappelle beaucoup l'ostéite

(1) P. Émile-Weil, Isch Wahl, Mme Perlès et Samamd, Un cas de splénomégalie mégacariocytaire (*Le Sang*, n° 7, 1936).

(2) Dustin et Weil, La réticulose syncytiale (*Le Sang*, n° 1, 1936).

(3) Marchal, *Le Sang*, n° 5, 1937.

(4) Foord Parson et Butt, Leudæmic reticulo-endotheliomatosis (*Journ. Americ. med. Assoc.*, p. 1859, 1933). — Gardner, Burte monocytic leukæmia (*New engl. med.*, p. 776, 1932). — Mann, Monocytic leukæmia (*Hosp. Reports*, p. 85, 1935) — Ghedill, Monocytic leukæmia (*Lancet*, t. II, p. 824, 1935). — Witby et Christie, Monocytic leukæmia (*Lancet*, t. I, p. 80, 1935).

(5) Van Bogærth, L'idiotie amaurotique et le métabolisme lipidien (*Bull. Acad. royale de méd. de Belg.*, p. 323, 1934).

(6) Merklen, Hoernec et Warber, A propos d'un cas de maladie de Gaucher chez l'adulte (*Le Sang*, n° 17, 1936). — Merklen et Warber, Nouveau cas de maladie de Gaucher diagnostiquée par ponction de la rate ; fixité des éléments du sang circulant (*Le Sang*, n° 9, 1936).

(7) Kveim, The Tilfælde af Morbus Gaucher (*Norsk. Mag. f. Lægevid*, t. XCVI, p. 696, 1935).

(8) Cambier, Un cas de maladie de Gaucher (*Soc. clin. hôp. Bruxelles*, 15 juin 1935).

(9) Lowinger, Die Bedentung der Knochen mark und Milz punktion für diagnose des Morbus Gaucher (*Folia Hematol.*, Bd. LIII, Heft 2, février 1935).

(10) Rathery et Bargeton, Maladie de Hand Schüller Christian (*Soc. méd. hôp. Paris*, 27 mars 1936).

(11) Clément et Mlle Delon, Réticulo-sarcome de la moelle osseuse (S. d'Ewing) (*Bull. Soc. pediatrie Paris*, n° 93, décembre 1935 ; *Le Documentaire médical*, n° 17, septembre 1936).

kystique ou le myélome ; mais les images sont plus infiltrantes que destructives.

L'examen du sang montre un certain degré d'anémie, sans stigmate particulier.

Le réticulo-sarcome, d'évolution maligne, est cependant sensible à la radiothérapie (Nerryken) (1), laquelle agit sur le sarcome initial et sur ses récidives.

Au point de vue histologique, on peut, avec Oberling, distinguer les réticulo-sarcomes indifférenciés (cellules embryonnaires indifférenciées) et les réticulo-sarcomes différenciés (réticulo-endothéliomes à cellules différenciées, réticulo-myélomes) qui établissent la transition avec les tumeurs myélomateuses et lymphomateuses.

Glery (2) exprime une opinion voisine à propos d'un sarcome réticulaire à évolutions multiples.

Il peut exister des réticulo-sarcomes en dehors des organes hématopoïétiques. Tel ce réticulo-endothéliome du poumon, signalé par Dalous, Fabre et Roques (3).

V. — La maladie de Hodgkin. Formes cliniques et hématologiques inédites. Méthodes nouvelles de diagnostic.

Extrêmement protéiforme, la maladie de Hodgkin voit naître, chaque année, de nouvelles formes symptomatiques.

Parmi celles-ci, nous ne ferons que signaler, sans plus insister, les *formes nerveuses*, avec hypertension intracranienne ; avec paralysies multiples des nerfs craniens ; avec compression du sympathique pelvien (4) ; une *forme anurique* (5) ; une *forme compliquée de diabète insipide* (6) ; une *forme cervico-médiastinale avec atélectasie pulmonaire* (7) ; la *forme à type de fièvre ondulante* (8). Un article d'ensemble nous décrit les *formes abdominales* (9) ; un autre, la *forme pseudo-septicémique* (10).

Plus intéressante est la contribution apportée à l'*image sanguine* de la granulomatose maligne. On insiste de plus en plus sur ses variations et ses aspects non classiques. P. Merklen (11) et, avec lui, de nombreux observateurs les ont signalés récemment. Les uns constatent une *éosinophilie importante* (12), les autres une *anémie intense* (13 et 14), une *anémie avec hémolyse* (15) ou une *anémie avec myélémie* (16).

Surtout, on ne manque pas d'être frappé à la lecture des observations de la *fréquence relative de la leucopénie*, allant contre la notion classique de leucocytose sanguine.

La *forme leucopénique de la maladie de Hodgkin* est une forme aiguë à marche rapide ; elle accompagne les formes abdominales (Nægeli, Micheli, Sotta, Bacalolug et Enadesco), les formes anémiques (Thoyer et Mlle Gautier-Villars), les formes à adénopathies profondes (Loygue), les formes septicémiques (Du Bois), mais aussi la forme classique (Favre et Croizat). Accompagnée d'adénites profondes, une lymphogranulomatose aiguë leucopénique a été observée chez un enfant de cinq ans ; son évolution se fit en trois mois (17).

On comprend que le traitement de ces formes soit particulièrement délicat ; si la radiothérapie n'est pas contre-indiquée (Decker, Leddy et Desjardins), du moins exige-t-elle la plus grande prudence. Parfois même ces formes aiguës sont radio-résistantes.

(1) NERRYKEN (Anvers), Réticulo-sarcome du médiastin (*Revue belge des sc. méd.*, t. III, p. 234, 1935).

(2) GLERY, De la métaplasie. A propos d'un cas de sarcome réticulaire de la moelle osseuse à évolutions multiples (*Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 16 décembre 1935).

(3) DALOUS, ROQUES, FABRE, CAUBEGRIL et PONS, Réticulo-endothéliome du poumon à l'image arrondie diagnostiqué par biopsie capillaire (*Soc. méd. hôp. Paris*, 19 juin 1936).

(4) ROGER et OLMER, *a.* Syndrome d'hypertension intracranienne au cours d'une lymphogranulomatose maligne. — *b.* Paralysies des nerfs craniens au cours de manifestations neurologiques multiples d'une lymphogranulomatose maligne. — *c.* Compression du sympathique pelvien au cours d'une lymphogranulomatose maligne (*Soc. de méd. de Marseille*, 11 décembre 1935).

(5) DUVOIR, POLLET, BASSET et Mme LAGEAIS, Forme anurique de la lymphogranulomatose maligne (*Soc. méd. hôp. Paris*, 20 novembre 1936).

(6) DESBUQUOIS, Sur un cas de lymphogranulomatose maligne compliquée de diabète insipide (*Soc. méd. hôp. Paris*, 18 octobre 1935).

(7) LOEPER et BIOY, Atélectasie du lobe supérieur du poumon droit dans un cas de maladie de Hodgkin à forme cervico-médiastinale (*Soc. méd. hôp. Paris*, 18 janvier 1935).

(8) GRENET, ISAACS GEORGES et BRAULT, Maladie de Hodgkin à forme de fièvre ondulante (*Soc. méd. hôp. Paris*, 27 novembre 1936).

(9) BACALOGLU et MARIN ENACHESCO, La lymphogranulomatose abdominale maligne (*Presse médicale*, no 5, 16 janvier 1937).

(10) A. DU BOIS, La forme septicémique de la maladie de Hodgkin (*Le Sang*, no 4, 1937).

(11) PR. MERKLEN, Lymphogranulomatose sans les altérations sanguines classiques (*Presse médicale*, no 10, 1er février 1936).

(12) AUBERTIN et PERGOLA, Maladie de Hodgkin avec forte éosinophilie et d'évolution rapide (*Soc. méd. hôp. Paris*, 10 juillet 1936).

(13) Mlle GAUTIER-VILLARS et THOYER Un cas de maladie de Hodgkin avec anémie intense (*Soc. méd. hôp. Paris*, 21 juin 1936).

(14) SINGER, *Medizinische Klinik*, 7 février 1936.

(15) CORDIER, BARBIER, CROIZAT et VINCENT, Granulomatose maligne à type myéloïde (*Soc. méd. de Lyon*, 24 novembre 1936).

(16) MARCHAL, SOULIÉ, ROY et PORGE, Lymphogranulomatose maligne à début aigu et à forme anémique avec syndrome de Mikulicz (*Soc. méd. hôp. Paris*, 6 nov. 1936).

(17) GADRAT, LASSERRE et ROCHE, Forme aiguë leucopénique de la maladie de Hodgkin chez l'enfant (*Soc. de méd., pharm. et chir. de Toulouse*, février 1936).

En rappelant le polymorphisme de la maladie de Hodgkin, on souligne la *difficulté du diagnostic de cette affection*. La biopsie ganglionnaire était le seul moyen de certitude jusqu'alors, encore n'est-elle pas toujours affirmative. On a cherché à lui adjoindre d'autres méthodes : la *ponction ganglionnaire* et le *test de Gordon*.

Après Introzzi (1), MM. P. Émile-Weil, Isch Wahl et Mme Perlès (2) ont tenté des *ponctions de rate et de ganglions lymphogranulomateux*. On y retrouve ou bien d'authentiques cellules de Sternberg ou bien des cellules endothélioïdes, très volumineuses, à noyau multinucléolé, éparses dans les éléments du tissu granulomateux : polynucléaires, éosinophiles, plasmocytes, monocytes, lymphocytes.

Le *test biologique de Gordon* (3) aurait donné à cet auteur pleine satisfaction pour le diagnostic de maladie de Hodgkin : l'inoculation du tissu ganglionnaire, broyé aseptiquement, dans l'encéphale du lapin, détermine au bout de quatre à dix jours une paralysie progressive, des convulsions et la mort. A l'autopsie, hyperémie des méninges et réaction lymphocytaire, due, suivant cet auteur, aux petits corpuscules ronds ou ovales, qu'on retrouve dans le ganglion hodgkinien jeune, et dont l'analogie peut être établie avec les corps élémentaires décrits dans la vaccine. D'autres auteurs considèrent que ces lésions nerveuses sont dûes à une neurotoxine (enzyme protéolytique), et comparables à celles obtenues par Friedman, Ulrich et Elkels (4) avec les injections de moelle rouge.

Les recherches de Gordon ont été confirmées par Smith (5). Cependant, Van Rayen (6), David Rosenberg et Léon Bloch (7) font des réserves sur la valeur de ce test. Nous renvoyons le lecteur, pour les détails complémentaires, à l'article très documenté de Ravina (8).

Les rapports de la granulomatose maligne et de la tuberculose restent toujours incertains, plusieurs observations d'association ou de succession de deux maladies ont été récemment publiées, mais aucune conclusion ferme ne paraît possible (9).

VI. — Le myélome multiple, maladie de Kahler.

La connaissance du myélome multiple ou maladie de Kahler n'est certes pas récente. Mais son étude a fait de sérieux progrès ces dernières années. Des travaux importants, de belles communications viennent s'ajouter aux articles d'ensemble, tels celui d'Aubertin (10) et celui de Fieschi (11), et concourent à préciser la symptomatologie d'une affection somme toute rare.

Les symptômes de cette maladie sont surtout représentés par : des *douleurs* osseuses violentes, ostéocopes, diffuses ou localisées et parmi ces dernières, des douleurs rhumatismales ou sternalgies; des *tuméfactions osseuses* perceptibles au palper, symptôme en réalité inconstant ; une *altération de l'état général* : amaigrissement, pâleur ; enfin des *fractures osseuses*, presque spontanées, intéressant souvent les vertèbres, et pouvant entraîner des accidents nerveux. Hilton signale une paraplégie (12) ; Bercoff, Casiello et Cifarelli, des troubles oculaires, diplopie, exophtalmie (13).

Ces symptômes surprennent surtout des sujets de plus de quarante ans et sont en somme les mêmes, à quelques détails près, que ceux du *cancer métastatique des os*. L'observation de M. et Mme Mach (14) est un bel exemple de myélome pris pour une carcinose osseuse multiple ; celle de MM. Marchal et Soulié (15) relate l'erreur inverse.

(1) Introzzi, *in* Ferrabre, *Le Emopathie*, vol. II, p. 3.

(2) P. Émile-Weil, Isch Wall et Mme Perlès, La ponction ganglionnaire dans la maladie de Hodgkin (*Soc. franç. d'hématologie*, 6 juin 1936). — Diagnostic de la maladie de Hodgkin par ponction ganglionnaire (*Soc. méd. des hôp. Paris*, 12 juin 1936); *Presse médicale*, n° 80, 3 octobre 1936).

(3) Gordon, Etiology of lymphadenoma (*The Lancet*, 11 juillet 1936).

(4) Friedmann, Ulrich et Elkels, Studies on the Etiology of Blood Disease (*The British Med. Journ.*, 16 décembre 1933).

(5) Smith, Hodgkins Disease in Natives of Nigeria (*The Lancet*, 19 octobre 1936).

(6) Van Rayen, A Biological test in the diagnosis of the Hodgkin Disease, 15 avril 1936.

(7) David Rosenberg et Léon Bloch, The Gordon test of Hodgkins Disease (*The Joun. of the Americ. med. Assoc.*, 4 avril 1936).

(8) Ravina, Acquisitions récentes sur l'étiologie et le traitement de la maladie de Hodgkin (*Presse médicale*, n° 103, 23 décembre 1936).

(9) P. Jacob, Leblois et Ch. Mayer, Lymphogranulomatose maligne à début pulmonaire ; excavation du foyer pulmonaire et formation d'une caverne granulomato-tuberculeuse ; mort par tuberculose miliaire (*Soc. méd. hôp. Paris*, 19 février 1937). — M. Loeper, Lemoine et Vacy, Maladie de Hodgkin vraisemblable à localisation médiastino-pulmonaire et osseuse ; tuberculose terminale (*Soc. méd. hôp. Paris*, 12 mars 1937).

(10) Aubertin, *Encyclopédie médico-chirurgicale*, t. X.

(11) Dott, Durinta Fieschi, Mieloma (*Le Emopathie*, de A. Fenata, vol. II, p. 2, 1935).

(12) G. Hilton, Paraplegia from multiple myelomatose (*Brit. Journ. Radiol.*, 9 juin 1936).

(13) Bercoff, Casiello et Cifarelli, Multiple myelome with ocular disturbances (*Rev. med. del Rosario*, 25 décembre 1935).

(14) R.-S. Mach et Mme Evelyn Mach, Myélome multiple simulant des métastases néoplasiques des os (*Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 10 mai 1935).

(15) G. Marchal, L. Mallet, P. Soulié et G. Albot, Métastases néoplasiques simulant un myélome multiple des os (*Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 15 février 1935).

On peut cependant parvenir au diagnostic de myélome, et cela par trois moyens : la *radiographie*, la *ponction sternale*, l'*examen humoral*.

La *radiographie* montre des altérations du squelette, touchant plusieurs os en de multiples points, sous la forme de géodes osseuses arrondies multiples, parfois un véritable évidement de l'os réduit à ses simples contours ; l'absence des plages sombres, de réaction édificatrice, telles qu'on les rencontre dans les cancers métastatiques, est assez spéciale au myélome [M. et Mme Mach, Carnot et Cachera (1), Aubertin] ; dans les cas d'atteinte vertébrale, il n'est pas rare de constater l'écrasement d'une ou deux vertèbres.

L'état du sang périphérique est peu démonstratif du myélome multiple. L'anémie peut être grande, et il existe même un aspect clinique de myélome dissimulé derrière un état de soi-disant anémie cryptogénétique (Josam) (2). Mais tous les auteurs s'accordent à reconnaître que l'anémie est inconstante : elle peut manquer; la leucocytose qui l'accompagne est discrète, la formule blanche subnormale ou accompagnée d'une faible réaction myéloïde compensatrice de l'état d'anémie grave.

A l'encontre du sang périphérique, le myélogramme est de première importance pour le diagnostic de maladie de Kahler; on retrouve ici une des indications les plus utiles de la ponction du sternum. En se substituant à l'ancienne biopsie osseuse, le myélogramme, fait par étalement de la moelle sternale, permet aisément de reconnaître le myélome diffus et sa variété. Tous les auteurs qui l'ont pratiqué [Reich (3), Schülten (4), Carnot et Cachera, Morkoff (5), Ferrata et Scorti (6), Mallarmé (7)] se rencontrent sur cette notion de la très grande fréquence du *plasmocytome*, notion d'ailleurs affirmée déjà par l'étude anatomopathologique [Cabot (8), Fieschi, Carlson (9), Nægeli] : petits plasmocytes lymphoïdes ou grands plasmocytes à types de cellules de Türk ; les autres formes : myéloblastique (Smith et Silbergerg) (10), érythroblastique, myélocytique sont plus rares ; quelques formes sont panachées et s'accompagnent de prolifération endothéliale. De toutes manières, les aspects cellulaires sont assez aisément reconnaissables et permettent de diagnostiquer le myélome des tumeurs métastatiques (Rohr et Hegglin) (11).

Le *syndrome humoral* connu jusqu'alors était constitué par l'*albumosurie de Bence Jones*, avec ses caractères de thermo-solubilité et d'acéto-solubilité; en fait, c'est un signe inconstant. On y ajoute aujourd'hui d'autres troubles : forte élimination du calcium et hypercalcémie ; mais surtout hyperprotidémie.

Étudiée déjà par les auteurs américains, par Magnes Levy, cette hyperprotidémie est bien analysée dans l'observation de MM. Carnot, Bénard, Caroli et Kayser (12) et de W. Gros (13) ; pour ces auteurs, l'hyperprotidémie considérable est surtout de l'hyperglobulinémie ; c'est un signe tardif et inconstant de la maladie, où s'exerce une sorte de balancement entre la protéinémie et la protéinurie, les deux signes étant rarement réunis. Il n'est pas rare aussi d'observer à la suite un certain degré d'amylose viscérale ou musculaire.

Pour lier ces trois symptômes, protéinurie de Bence Jones, hyperglobulinémie et amylose, les auteurs précités pensent que l'excès de globine est fourni par la moelle osseuse en hyperactivité, que produit en excès, le corps de Bence Jones peut filtrer dans les urines ou rester en abondance dans le sang, créant à sa suite une amylose, conformément aux expériences de Letterer.

D'autres troubles sont encore à noter : l'hyperviscosité du sérum, une diminution du temps de sédimentation, une formogel réaction positive, une auto-agglutination des hématies, la floculation du sérum à 56°.

L'évolution de la maladie de Kahler est grave, progressive en quelques mois ou quelques années. La radiothérapie peut parfois entraîner une amélioration. Dans le cas de Carnot et Cachera,

(1) P. CARNOT, RENÉ CACHERA et Mlle M. TISSIER, Un cas de myélomes multiples (plasmocytomes) (*Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 24 janvier 1936).

(2) JOSAM, Das multiple myeloma als ursache Kryptogener Anämien (*Deutsch. med. Woch.*, n° 61, 27 décembre 1935).

(3) REICH, A case of plasmaceles myeloma diagnosed by sternal puncture (*Medical Record*, 2 septembre 1936).

(4) SCHULTEN, Zur Diagnose der multiplen myelomen mit Hielfe der Sternal Punktion (*Münch. Med. Woch.*, n° 1, p. 642, 1936).

(5) MORKOFF, Die Beurteilung des Knochen Markes durch Sternal Punktion (*Deutsch. Arch. für Klin. Med.*, 11 juin 1936).

(6) FERRATA et SCORTI, Diagnostic du myélome multiple par ponction sternale (*Minerva medica*, n° 1, 7 janvier 1937).

(7) MALLARMÉ, *in* thèse, *Myélogramme anormal et pathologique*, 1937.

(8) CABOT, Multiple myelome (*New England Journ. Med.*, 19 mars 1936).

(9) CARLSON, Multiple myelome (*Texas State Journ. Med.*, février 1936).

(10) SMITH et M. SILBERGERG, Multiple myeloma of hemocytoblastic type (*Arch. Path.*, n° 21, mai 1936).

(11) RORH et HEGGLIN, Tumorzellen in sternal punktat (*Deutsch. Archiv. für Klin. Med.*, 30 mai 1936).

(12) CARNOT, BÉNARD, CAROLI et KAYSER, Contribution à l'étude du métabolisme des protides au cours du myélome multiple (*Soc. méd. hôp. Paris*, 29 janvier 1937).

(13) W. GROS, La question des modifications régulières de la composition protéinique du sang en cas de myélomes multiples (*Deutsch Archiv. für Klin. Med.*, n° 5, 15 mai 1935).

l'action fut nulle ; elle ne fut que passagère dans le cas de Carnot, Caroli et Bénard. L'origine de cette maladie reste mystérieuse et discutée. Nous ne savons pas encore s'il faut la ranger dans le cadre des leucémies ou dans celui des néoplasies.

LES PONCTIONS COUPLÉES DES CENTRES HÉMATOPOÏÉTIQUES DANS LA SPLÉNOMÉGALIE ÉRYTHROBLASTIQUE CHRONIQUE DE L'ADULTE

PAR

P. ÉMILE-WEIL et **Suzanne PERLÈS**
Médecin de l'hôpital Tenon. — Chef de laboratoire de l'hôpital Tenon.

Ce que nous appelons la splénomégalie chronique avec érythroblastose de l'adulte forme un vaste chapitre de la nosographie splénique ; son domaine est constitué aux dépens de multiples affections de la rate.

Il se compose non seulement d'une partie de l'érythémie, de toute l'érythroleucémie et de quelques sub-leucémies myélogènes, mais aussi de certaines anémies spléniques, de la totalité des splénomégalies mégacaryocytaires et, comme nous l'avons déjà montré, d'une part importante de la maladie de Banti.

Cette synthèse est l'œuvre de la ponction splénique; en en fournissant des images identiques dans tous les cas, elle a montré d'une façon régulière l'existence d'un splénogramme caractérisé par une myélocytose plus ou moins marquée et par une érythroblastose considérable et prédominante, que celle-ci se manifeste ou non dans le torrent circulatoire.

D'aspect clinique spécial, et d'évolution particulière, cette maladie érythroblastique de l'adulte n'est nullement superposable à ce que Lendhorf a décrit sous le nom de maladie érythroblastique congénitale de l'enfant. Elle semble atteindre, sans distinction de sexe, des sujets de quarante-cinq à soixante ans qui conservent longtemps un bon état général et chez lesquels la volumineuse splénomégalie est découverte fortuitement à l'occasion d'un examen ; le début insidieux de l'affection et sa lente évolution expliquent le degré intense de développement de la rate qui atteint des proportions exceptionnelles, et l'augmentation parallèle du foie, moins volumineux que la rate, mais qui se révèle, comme elle cependant, dur, lisse et indolore.

Le sang, polyglobulique, normal ou anémique, présente de grosses altérations des globules rouges et accuse une leucocytose modérée. On peut trouver une légère réaction myéloïde (5 à 15 p. 100 de myélocytes de types divers) et une érythroblastose équivalente, minime ou nulle.

Mais, si l'énorme splénomégalie ne s'accompagne pas des modifications leucocytaires ou érythroblastiques citées, les altérations des globules rouges cependant restent suffisamment caractéristiques pour qu'on puisse soupçonner l'érythroblastose que la ponction splénique mettra hors de doute.

Ces splénomégalies présentent encore la particularité que la radiothérapie agit peu sur elles et ne détermine qu'une minime régression de la rate; dans quelques cas, la splénectomie, même pratiquée de façon tardive, a pu transformer l'évolution de la maladie et produire, soit une amélioration d'une valeur jusqu'ici difficile à apprécier, soit une rémission de longueur encore indéterminée.

Nous voulons ici mettre en lumière les notions théoriques et pratiques que les ponctions couplées nous ont apportées ; voici d'abord les résultats de la ponction splénique :

Ponction de la rate.

Nous ne reviendrons pas ici sur l'innocuité de cette méthode, toujours praticable et inoffensive grâce aux précautions élémentaires que nous employons, ni sur la facilité d'interprétation des ponctions spléniques, car ces sujets ont fait l'objet de travaux antérieurs. Nous ne ferons donc qu'interpréter les frottis colorés obtenus par ponction splénique. Ils se révèlent typiques et caractéristiques de l'affection en cause. Au lieu de l'image lymphoïde et macrophagique habituelle des rates inflammatoires banales, au lieu de la bigarrure intense à prédominance myéloïde et myéloblastique des leucémies de type granuleux, le splénogramme de l'érythroblastose

présente une figure particulière nettement myélo-érythroblastique.

Qu'il s'agisse ou non d'une forme typique, que la formule sanguine reflète les caractères de l'affection ou reste indifférente au processus pathologique, les frottis de pulpe splénique demeurent uniformes, superposables et toujours identiques ; quelle que soit l'époque du prélèvement, ils décèlent, d'une manière indéniable, la prolifération érythroblastique intense associée à une réaction myéloïde plus discrète mais constante.

Sur un fond granuleux, épais, riche en débris cellulaires, se détachent nettement les nombreux éléments érythroblastiques dont le pourcentage atteint 60 à 75 p. 100. Il s'agit, pour la plupart, de normoblastes de tous âges et de toutes tailles, les uns à noyaux nettement arrondis, fortement colorés et où la chromatine se répartit uniformément en tache d'encre ; les autres, plus volumineux, à chromatine trapue, en forme de bâtonnets courts, se rapprochant quelque peu des classiques descriptions du noyau en rayon de roue.

Beaucoup plus abondants que les autres éléments, ces *normoblastes* voisinent avec des *mégaloblastes* de grande taille et à chromatine plus finement perlée, parfois organisée en petites masses grossières séparées par des espaces clairs ; avec des *promégaloblastes* à protoplasme basophile et à noyau vacuolaire, fissuré ; avec des *hémocytoblastes* à protoplasme plus intensément basophile encore et à noyau réticulaire, parfois nucléolé ; avec des *hémohistioblastes*, enfin, véritables cellules embryonnaires à protoplasme légèrement basophile, étendu et labile, à noyau plus résistant et de structure mince, spongieuse et vacuolaire. Toute la gamme érythroblastique est largement représentée sur les frottis ; les mitoses sont fréquentes et contribuent à donner un aspect prolifératif intense et ordonné à l'étalement.

Cette réaction dominante de la série rouge s'accompagne toujours d'une *réaction myéloïde* particulière et constante. Les leucocytes non granuleux, généralement nombreux dans les rates normales ou inflammatoires banales, sont ici diminués dans la formule, — au lieu d'un pourcentage de 30 à 40 lymphocytes, on trouve difficilement 3 à 4 p. 100 d'éléments hyalins. Ils sont en partie remplacés par des formes myélocytaires neutrophiles. La proportion de ces éléments granuleux jeunes peut atteindre 10 à 15 p. 100 et reflète ainsi, en l'accentuant, la réaction myéloïde concomitante du sang.

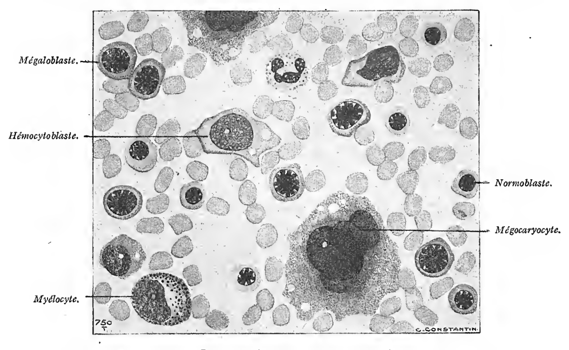
L'étalement prend, du fait de cette association myélo-érythroblastique, un aspect panaché particulier qui ne ressemble en rien aux proliférations leucémiques uniformes ou aux réactions macrophagiques banales. A cette bigarrure spécifique s'ajoute encore la présence constante sur les lames de grands *mégacaryocytes* noyés dans des amas volumineux d'hématoblastes. Ces éléments géants, à noyau polylobé, bourgeonnant, fortement coloré, à protoplasme étendu, tortueux, vacuolaire, doivent être recherchés minutieusement au faible grossissement, en couvrant la lame d'une couche d'huile de cèdre et d'une lamelle (objectif 3), car ils sont rarement nombreux sur les frottis ; on les décèle surtout sur les bords de la préparation et à l'extrémité de la lame où ils ont été entraînés au moment de l'étalement. Même peu nombreux, leur abondance relative dans un organe qui en est habituellement dépourvu, contribue à donner à l'image splénique une allure parfaitement caractéristique.

Nous donnons ici, avec une figure splénique d'érythroblastose, un splénogramme approximatif de l'affection en cause. Il ne s'agit évidemment que d'un type moyen d'érythroblastose, mais il suffit à nos yeux pour fixer d'une manière définitive l'image de la réaction.

Cette véritable biopsie tissulaire qu'est la ponction splénique nous montre donc, outre la richesse cellulaire et la myélocytose marquée, une réaction érythroblastique intense à prédominance normoblastique, ainsi qu'une légère mais constante mégacaryocytose ; cette image typique, pathognomonique de l'affection se retrouve à tous les stades de la maladie et dans toutes les formes cliniques.

En effet, qu'il s'agisse d'une érythroblastose au début ou à sa phase terminale, que les signes hématologiques reflètent ou non les perturbations hématopoïétiques, la formule splénique présente les mêmes caractères et les mêmes particularités ; elle demeure toujours lisible et toujours facilement interprétable.

D'ailleurs les résultats obtenus par ponctions spléniques *in vivo* sont très superposables aux coupes histologiques pratiquées après la mort. On retrouve à la nécropsie la même infiltration



Ponction de la rate dans l'érythroblastose (fig. 1).
Grande richesse cellulaire ; réaction normo-mégaloblastique intense et myélocytaire. Nombreux mégacaryocytes.

Splénogramme normal.

Polynucléaires neutrophiles	12
— éosinophiles	2
Lymphocytes adultes	19
— jeunes	2
Grands lymphocytes	49
Monocytes	14
Plasmocytes	2

Fond : peu épais ; légèrement granuleux.
Hématoblastes : peu nombreux.
Globules rouges : normaux.
Peu d'éléments par champ (environ 4 à 7). Aspect franchement lymphocytaire, avec quelques cellules jeunes sans signification particulière.

Splénogramme d'érythroblastose.

Polynucléaires neutrophiles	5,50
— basophiles	0,25
— éosinophiles	0,25
Lymphocytes	1
Myélocytes neutrophiles	12,50
Promyélocytes	4
Hémocytoblastes	5
Hémohistioblastes	4,50
Promégaloblastes	8
Mégaloblastes	10 (mitoses).
Normoblastes	49 (mitoses).

Fond : épais, granuleux ; débris cellulaires.
Hématoblastes : nombreux.
Globules rouges : grosses lésions.
Mégacaryocytes : quelques-uns.
Lame très riche en éléments (environ 20 à 30 par champ). Aspect myélo et surtout normoblastique avec nombreuses mitoses — présence de mégacaryocytes.
Rate proliférative d'érythroblastose.

diffuse érythroblastique et myéloïde à prédominance normoblastique, la même mégacaryocytose, la même réaction fibroblastique et endothélioïde de type hémocyto et hémohistioblastique.

Il y a donc, entre la biopsie splénique et l'anatomopathologie des coupes, une similitude absolue ; la ponction, seule praticable sur le vivant, nous a révélé la nature érythroblastique et l'aspect très spécial de la rate. De lecture aisée et d'interprétation facile, elle devient l'élément essentiel pour le diagnostic de l'affection en cause.

Ponction du foie.

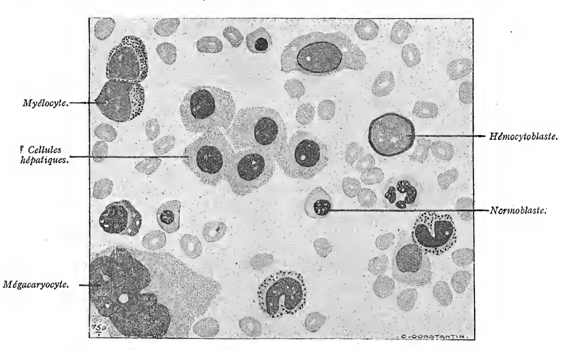
Le foie, dans l'érythroblastose, est toujours augmenté de volume ; peut-être participe-t-il plus tardivement que la rate au processus pathologique, mais tous les malades que nous avons examinés jusqu'ici présentaient une hépato-splénomégalie ; aussi nos connaissances actuelles sur la question ne nous autorisent à aucune conclusion sur le moment d'entrée en action du foie.

Le seul fait que nous puissions affirmer est l'existence parallèle d'une grosse rate et d'un gros foie. Dans tous les cas que nous avons observés, la ponction hépatique a donné des résultats concordant avec ceux de la ponction splénique, mais avec quelques variations dans le pourcentage :

Les frottis révèlent la même grosse réaction érythroblastique atteignant 60 à 75 p. 100 du pourcentage cellulaire, mais la formule est ici inversée ; au lieu d'une prédominance nettement normoblastique, comme dans la rate, on trouve, au contraire, dans le foie une proportion bien plus élevée de mégaloblastes.. Cette réaction particulière du foie s'explique par le fait que l'organe, retrouvant ses fonctions hématopoïétiques embryonnaires, produit d'abord, et surtout, de gros globules rouges nucléés.

Seule la ponction a permis de telles constatations ; si une mégaloblastose aussi intense que celle du foie érythroblastique a pu passer inaperçue sur les coupes ou les biopsies hépatiques, c'est que les auteurs n'ont pu distinguer, dans l'enchevêtrement cellulaire des coupes, les érythroblastes des lymphocytes banaux.

Outre cette normomégaloblastose, on trouve dans le foie, comme dans la rate, une réaction myélocytaire importante, mais la polynucléose est plus intense et les formes myélocytaires jeunes plus nombreuses. Les éléments lymphoïdes sont, de ce fait, diminués dans la formule qui, devenue presque exclusivement myélo-érythroblastique, ne présente qu'un pourcentage infime d'éléments non granuleux.



Ponction du foie dans l'érythroblastose (fig. 2).
Grande richesse cellulaire ; réaction érythroblastique importante et myélocytaire discrète. Présence de mégacaryocytes.

La mégalocytose, déjà constatée dans la rate, est plus importante encore dans le foie ; il n'est pas rare de trouver 1 à 1,5 p. 100 de ces grandes cellules à noyaux bourgeonnants dont la présence inhabituelle dans l'organe suffirait à elle seule pour établir le diagnostic.

Tous ces éléments, très nombreux par champ et fortement colorés, se détachent nettement du

fond épais, peu granuleux de l'étalement et où de nombreux globules rouges présentent les grosses lésions morphologiques constatées dans la maladie de Biermer.

En résumé, le foie, réagissant parallèlement à la rate, en rappelle, malgré les variantes, l'aspect déjà familier ; mais, contrairement à elle, il conserve une architecture normale dans son ensemble.

Cette discrétion des lésions anatomiques du foie laisse espérer son intégrité possible au début de l'affection, et une participation seulement secondaire au processus pathologique. Dans les cas où la splénectomie a été pratiquée, nous avons toujours pu constater que le foie, devenu volumineux, a réagi pour son propre compte et a suppléé à la vicariance de la rate par une production cellulaire intense ; mais nos connaissances sur le mécanisme du début de l'affection sont peu étendues encore, et seules les hypothèses nous sont autorisées. La forme spléno-hépatique nous semble être la forme habituelle, et les malades que nous avons observés jusqu'ici ont toujours présenté une spléno-hépatomégalie et des lésions associées.

La ponction sternale.

La moelle sternale, dans l'érythroblastose, reste indifférente aux très violentes et précoces réactions des autres centres hématopoïétiques. Jusqu'à une période avancée de la maladie, souvent même jusqu'à la phase terminale, aucun signe particulier ne décèle sa participation ; alors que le foie et la rate révèlent systématiquement l'affection en cause, la moelle, au contraire, fournit une image cellulaire plus pauvre même qu'à l'ordinaire.

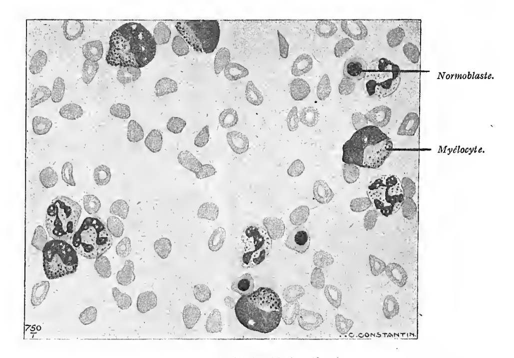
Peut-être existe-t-il parfois une augmentation modérée dans la formule des érythroblastes de type normoblastique, et une réaction très discrète des éléments lymphoïdes, mais aucune surproduction cellulaire, aucune présence d'éléments jeunes ne permet d'incriminer le tissu médullaire comme responsable de l'érythrocytose : on ne trouve ni pourcentage important myélocytaire, ni réaction normomégaloblastique, ni présence de nombreux mégacaryocytes. L'activité hépatosplénique semble avoir annihilé les fonctions médullaires habituelles. La moelle, incapable de réagir, se révèle pauvre, hypoplastique et sans aucune tendance à la réaction érythro-myéloïde.

Cette indifférence médullaire semble persistante, car toutes les ponctions effectuées à des périodes différentes de la maladie se sont montrées peu riches en éléments, peu myélocytaires et à peine érythroblastiques.

Sauf dans un cas ponctionné *in extremis*, jamais nous n'avons trouvé, sur les frottis, les grosses réactions des autres organes hématopoïétiques ; à l'autopsie, d'ailleurs, des auteurs comme Firket et Souza Campos, sur les os longs, et Dubinsky, sur le sternum, ont constaté cette même pauvreté du tissu médullaire. Nous ne nous croyons cependant pas autorisés encore d'affirmer la non participation de la moelle au processus pathologique. Il se peut que la maladie, en progressant lentement, atteigne successivement tous les organes hématopoïétiques, mais nos connaissances actuelles sont encore trop limitées pour nous permettre de conclure sur l'époque de cette participation. En tout cas, la tardive entrée en action de la moelle nous a fait classer l'érythroblastose non pas dans les maladies de système, comme la leucémie, mais dans les maladies inflammatoires à début splénique; la moelle sternale, en ne réagissant pas ou en réagissant faiblement, apporte dans l'étude de cette affection un caractère négatif d'une valeur au moins égale à celle des autres ponctions des centres hématopoïétiques.

Aucun de nos cas d'érythroblastose n'a présenté d'adénopathie, même minime; mais la maladie, à point de départ splénique ou spléno-hépatique peut atteindre exceptionnellement, en progressant tous les organes hématopoïétiques, y compris les ganglions et la moelle des os, comme l'ont fait observer Favre et ses élèves dans des cas publiés sous le nom de myélose aleucémique mégacaryocytaire.

De l'ensemble de ces ponctions effectuées sur 10 cas d'érythroblastose typique ou latente, nous pouvons émettre une série de conclusions, tant au point de vue nosographique qu'au point de vue pratique.



Ponction du sternum dans l'érythroblastose (fig. 3).
Étalement pauvre en cellules ; réaction érythroblastique à peine marquée ; grosses lésions des globules rouges.

A. **Considérations théoriques.** — La splénomégalie érythroblastique de l'adulte présente un aspect clinique particulier et une évolution spéciale. La conservation pendant plusieurs années d'un bon état général et la lenteur de l'évolution la différencient des leucémies du type myéloïde, avec lesquelles elles ont été longtemps confondues ; une survie de dix ou vingt ans n'est pas exceptionnelle, et cette lente progression de l'affection permet à la splénomégalie d'atteindre un volume très supérieur à celui des rates leucémiques.

La constitution d'un type clinique aussi défini nous a permis encore de classer, dans les érythroblasloses, des affections mal définies et rangées de ce fait parmi les grosses rates du type Banti ; elle nous a permis enfin de dissocier les syndromes splénopolyglobuliques en splénomégalies avec polyglobulie simple, ou syndrome de Vaquez et splénomégalies avec polyglobulie, érythroblastose et myélomatose ; cette étude a fait l'objet d'une communication antérieure sur laquelle nous ne reviendrons pas ici.

L'affection se présente toujours sous l'aspect d'une spléno-hépatomégalie ; la participation du foie, secondaire peut-être à celle de la rate, est en tout cas très précoce ; à propos des ponctions nous avons vu que l'organe, retrouvant ses fonctions hématopoïétiques embryonnaires, réagit en produisant surtout des grands globules rouges nucléés ; la moelle osseuse, au contraire, impassible au processus pathologique, ne participe pas, quelque étonnant que cela puisse paraître, à la prolifération érythroblastique des autres centres.

Il ne s'agit donc pas, au début tout au moins et à la période d'état, d'une maladie de système mais d'une affection du couple spléno-hépatique, sans participation ou avec participation tardive de la moelle. Là, encore, existe une différence marquée entre l'érythroblastose et la leucémie myélogène à *primum morvens* médullaire.

L'affection paraît être moins une hyperplasie d'ordre néoplasique qu'une réaction particulière inflammatoire des organes producteurs des globules rouges. Elle se développe plus particulièrement chez des malades entachés parfois de paludisme, comme dans un cas observé par nous, parfois de syphilis, comme nous en possédons deux observations ; mais, le plus souvent, la maladie semble en rapport avec la tuberculose, dont la preuve en nature a pu être souvent constatée dans la rate. Qu'il

s'agisse ou non de cas typiques, les diverses épreuves biologiques : Vernes résorcine et cutiréaction à la tuberculine ont toujours révélé la positivité des réactions.

B. **Considérations pratiques.** — Les ponctions couplées, et la ponction de la rate en particulier, nous ont permis de reconnaître non seulement l'érythroblastose sanguine, mais la crypto-érythroblastose même en l'absence d'érythroblastes circulants. Ce sont elles également qui ont mis en lumière la fréquence, jusqu'ici insoupçonnée, de cette affection.

A une époque où l'on considère de nombreuses rates justiciables de la chirurgie, il est intéressant de remettre en discussion le traitement de l'érythroblastose.

La radiothérapie ne modifie que peu le volume de la rate et diminue seulement la myélomatose concomitante ; certains malades accusent une amélioration nette de leur état général, mais beaucoup ne ressentent aucun bien-être après les rayons et se plaignent, au contraire, d'une fatigue progressive et d'une anémie croissante.

La prudence est donc d'agir lentement et de n'utiliser la radiothérapie qu'avec un contrôle hématologique rigoureux. Sans espérer obtenir des résultats aussi satisfaisants que pour la leucémie myélogène, on pourra commencer le traitement par les rayons et n'avoir recours que secondairement à la splénectomie.

En effet, dans plusieurs cas observés ces derniers temps, la splénectomie a donné de bons résultats, même chez des malades gravement touchés, et n'a pas agi comme dans les leucémies myélogènes, où l'ablation de la rate entraîne des conséquences fatales à brève échéance. Trois cas récents : un cas personnel, le cas de MM. Duvoir et Pollet, et un cas jusqu'ici inédit du professeur Grégoire, ont donné de bons résultats, mais l'expérience et le recul du temps nous manquent encore pour formuler une opinion à ce sujet.

Quoi qu'il en soit, la participation du foie au processus morbide n'est pas une contre-indication opératoire ; mais il faut s'abstenir dans les cas où le sternum participe, même pour une part minime, à la prolifération cellulaire.

Les faits sont encore actuellement trop peu nombreux pour être jugés d'une manière définitive ; et la question reste à l'étude ; seules les ponctions des centres, en fournissant des images typiques et toujours interprétables, permettent une appréciation exacte du degré de participation de chacun des organes hématopoïétiques.

LES HÉMOPATHIES CONGÉNITALES AVEC ÉRYTHROBLASTOSE

(ÉRYTHROBLASTOSES INFANTILES)

PAR

Marcel LELONG
Professeur agrégé à la Faculté de médecine,
Médecin des hôpitaux de Paris.

Dans son sens le plus général, le mot d'érythroblastose, forgé en 1912 par Rautmann, signifie la présence, dans le sang circulant, de globules rouges nucléés : d'érythroblastes. Ce terme, comme ceux de leucocytose, de polynucléose, de lymphocytose ou de plaquettose, ne fait que mettre l'accent sur un symptôme de cytologie sanguine.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, la constatation d'érythroblastes dans le sang est banale. Elle est fréquente après les processus hémorragiques ou hémolytiques, au cours des anémies les plus diverses, infectieuses, parasitaires, toxiques ou alimentaires, et même au cours des leucémies. Dans ces cas, non seulement l'érythroblastose n'est qu'un symptôme, mais elle n'est que passagère : elle traduit la réponse des organes sangui-formateurs à une excitation anormale ; elle marque le réveil d'une activité qui s'était auparavant éteinte, selon les lois du développement embryologique.

Dans ces dernières années, un très grand nombre de travaux du plus haut intérêt ont montré que, chez le nouveau-né et l'enfant, le phénomène « érythroblastose » pouvait s'interpréter différemment. En effet, à cet âge de la vie, on peut observer des érythroblastoses permanentes, et non plus passagères ; d'autre part — et nous touchons ici à la notion cruciale, indispensable à la compréhension de la conception nosologique nouvelle — l'érythroblastose n'est pas ici la reprise d'une activité

disparue normalement à la naissance, mais la persistance au moment de la naissance, et la *continuation, au delà de la naissance de l'hématopoïèse à type fœtal.* Il ne s'agit donc plus d'une érythroblastose secondaire, mais d'une érythroblastose véritablement primaire.

Telle est l'idée maîtresse, hypothétique, mais très originale, sur laquelle repose le concept de l'érythroblastose infantile. Il est certainement regrettable que, pour désigner une maladie, on ait adopté le nom d'un symptôme. A vrai dire, il était difficile de faire autrement, puisque nous sommes dans l'ignorance totale du phénomène primitif essentiel ; de plus, il convient de respecter une terminologie déjà entrée dans l'usage universel. Peut-être, cependant, nous permettra-t-on de proposer, pour éviter la confusion avec les érythroblastoses de l'adulte et les érythroblastoses symptomatiques, l'expression d'« hémopathies congénitales avec érythroblastose » ?

Quoi qu'il en soit, la constatation du symptôme érythroblastose autorise à relier, dans un groupement cohérent, un certain nombre d'états morbides du nouveau-né et de l'enfant cliniquement disparates, inexpliqués jusque-là ou rattachés à tort à la syphilis. Cette puissante synthèse a été exposée dans le rapport de Lehndorff, de Vienne (1934). En France, M. Péhu (1) s'est attaché à l'étude de ce sujet, et la lecture de ses publications documentées, et enrichies de faits personnels, est absolument indispensable à qui veut connaître la question. Quelles que soient les obscurités encore à résoudre et les discussions qu'elle soulève, la théorie nouvelle mérite d'être mieux connue des médecins français, particulièrement des pédiatres et des accoucheurs.

***

Comme le fait M. Péhu, il importe d'abord de rappeler très schématiquement les trois phases du développement du sang au cours de la vie intra-utérine. La première phase — *préhépatique* — est la phase initiale ; elle est très courte et ne persiste guère au delà du troisième mois. Pendant cette phase, les cellules du sang ne sont que des cellules mésenchymateuses à peine individualisées morphologiquement (hémo-histioblastes de Ferrata), mais douées de potentialités évolutives multiples. Parmi elles, certaines sont destinées à l'édification des vaisseaux ; d'autres, douées de mobilité, sont les cellules sanguines primitives, parmi lesquelles se trouvent les mégaloblastes, cellules de grande taille, ancêtres des globules rouges. Pour mûrir, le mégaloblaste subit une double transformation, l'une portant sur le protoplasma, l'autre sur le noyau. Le protoplasma est d'abord basophile (mégaloblaste basophile) ; puis il se charge peu à peu d'hémoglobine, ce qui le rend à la fois basophile et acidophile (mégaloblaste polychromatophile) ; puis il devient totalement acidophile (mégaloblaste orthochromatique). Dans le même temps, le noyau, de clair et finement réticulé qu'il était, devient peu à peu plus sombre, plus condensé, pycnotique, prêt à être expulsé. Quand il est expulsé, le mégaloblaste prend le nom de mégalocyte.

Du troisième au sixième mois, l'hématopoïèse, qui au début était une fonction diffuse du tissu conjonctif, se localise dans le foie et dans la rate : c'est la *phase spléno-hépatique*. Les éléments qu'elle produit ne se distinguent pas morphologiquement de ceux de la phase précédente et, pour mûrir, ils suivent la même évolution : ce sont des mégaloblastes qui, par expulsion de leur noyau, donnent des mégalocytes.

Vers le quatrième ou cinquième mois commence la *phase médullaire*. Les éléments de cette génération se distinguent morphologiquement de ceux des deux précédentes par leur petite taille (5 μ en moyenne, au lieu de 15 μ) ; ils suivent la même évolution cependant, et les érythroblastes (successivement basophiles, polychromatophiles, orthochromatiques) aboutissent, après expulsion du noyau devenu pycnotique, aux érythrocytes, ou globules rouges anucléés définitifs.

Dans cette évolution, les trois phases s'intriquent : en quelque sorte, la relève des éléments ne se fait que progressivement, la phase

(1) M. Péhu, P. Trillat, R. Noel et Moïsesco, Les érythroblastoses du fœtus et du nouveau-né (*Revue française de pédiatrie*, 1934, p. 481). — M. Péhu, A. Brochier et P. Wang, Prophylaxie et traitement de l'ictère grave familial du nouveau-né (*Revue française de pédiatrie*, 1935, p. 304). — M. Péhu, Nové-Josserand et Noel, Anémie type Cooley observée à Lyon chez deux sœurs nées de parents sardes (*Revue française de pédiatrie*, 1935, p. 390). — M. Péhu, Trillat et Noel, Nouveaux cas d'érythroblastoses à type familial chez le nouveau-né (*Revue française de pédiatrie*, t. XII, 1936). — M. Péhu et Noel, Sur les anémies du nouveau-né (*Acad. de méd.* 18 mai 1937).

suivante commençant à fournir des globules avant que la précédente ait achevé sa production. On admet que le mégaloblaste disparaît du sang circulant vers le sixième mois et que les érythroblastes disparaissent à peu près complètement à la naissance. La persistance au delà de la naissance de mégaloblastes (caractère hématologique antérieur au sixième mois de la vie fœtale) ou d'érythroblastes (caractère hématologique de la vie fœtale du quatrième au neuvième mois) définit l'érythroblastose infantile.

***

Lehndorff classe de la façon suivante les hémopathies congénitales avec érythroblastose. Il distingue deux sous-groupes : les érythroblastoses du fœtus et du nouveau-né ; les érythroblastoses de l'enfant.

Les érythroblastoses du fœtus et du nouveau-né comprennent l'anasarque fœto-placentaire, l'ictère familial grave du nouveau-né, et l'anémie congénitale du nouveau-né.

Les érythroblastoses infantiles comprennent l'anémie familiale hémolytique, l'anémie des nègres à cellules falciformes, l'anémie méditerranéenne type Cooley.

I. — Les érythroblastoses du fœtus et du nouveau-né.

1° **Anasarque fœto-placentaire.** — A côté des œdèmes généralisés du fœtus secondaires à une lésion organique évidente du cœur ou des reins, à une compression mécanique, à une affection maternelle, il existe une anasarque du fœtus d'allure primitive, indépendante de toute maladie maternelle ou paternelle, de toute dystocie, et dans laquelle l'examen ne peut trouver rien d'autre qu'une altération de la cytologie sanguine du nouveau-né : l'érythroblastose.

Ce syndrome était autrefois rattaché aux leucémies congénitales : Rautmann, le premier, reconnut que la cellule anormale constatée dans le sang et dans les foyers hématopoïétiques appartenait non à la lignée blanche, mais à la lignée rouge.

L'enfant naît vers le septième mois de la grossesse : c'est un mort-né ou un prématuré débile qui ne vit que quelques heures. Il est infiltré d'œdème ; la face est bouffie, d'aspect lunaire ; la peau est pâle et cyanotique, semée de suffusions hémorragiques. Le poids du fœtus est considérable par rapport à l'âge de la gestation (par exemple : 3 kilogrammes). L'œdème frappe la totalité de l'œuf : il y a hydramnios ; le placenta, énorme, peut peser plus de 2 kilogrammes.

Il peut s'agir d'un premier-né. Le plus souvent, la mère a eu des grossesses multiples, aboutissant à des avortements, des mort-nés, des cas d'anasarque ou d'ictère mortel, alternant d'une manière singulière avec des enfants nés normalement, bien constitués et s'élevant parfaitement. La maladie frappe donc électivement certaines familles, et avec insistance certaines femmes. Fait capital, sur lequel tous les auteurs sont unanimes, la syphilis ne peut être mise en cause.

A l'autopsie, on trouve un état gélatinoïde du tissu cellulaire sous-cutané, de l'ascite avec pigments biliaires, du liquide dans les cavités pleurale et péricardique, un cœur mou, gros, infiltré de sérosité, de la congestion œdémateuse des poumons et de tous les viscères. Le foie, la rate sont augmentés de volume ; ils sont semés, ainsi que parfois les reins, de nombreux îlots hémopoïétiques.

Le sang montre une anémie légère : 3 500 000 à 4 500 000 globules rouges, dont 100 à 120 000 sont des globules nucléés, pour la plupart des érythroblastes auxquels se mêlent quelques mégaloblastes. L'anisocytose, la poikilocytose, la polychromatophilie témoignent de la variété d'origine et de la diversité des stades évolutifs des globules rouges, nucléés ou anucléés.

Le nombre des globules blancs est très augmenté, pouvant s'élever à 200, 300 ou 400 000 : ce sont surtout des leucoblastes et des myéloblastes.

Le retard d'évolution du sang frappe donc les deux lignées, et von Gierke a raison de parler de leuco-érythroblastose.

Le plasma, comme les liquides d'épanchement, contient de la bilirubine.

2° **Ictère grave familial.** — L'ictère grave familial est une variété d'ictère des nouveau-nés caractérisée par son évolution le plus fréquemment mortelle et sa tendance à survenir à répétition dans un même couple ou une même famille. Il peut alterner avec l'anasarque du nouveau-né ou l'anémie du nouveau-né.

Après Lagrèze (1904), Pfannenstiel (1908) en présenta une étude clinique d'ensemble et en nota le caractère familial. C'est à von Gierke (1921) que revient le mérite de l'avoir rapproché de l'anasarque du nouveau-né avec érythroblastose. Plus tard, les publications se multiplièrent. En France, citons les faits rapportés par J. Cathala, Péhu, Marquézy. Ici même, M. Péhu en présentait une étude d'ensemble en 1934 (1).

L'affection épargne souvent les premiers-nés. Les parents sont indemnes de syphilis ; on a accusé la consanguinité ; il est possible que l'hérédité joue un rôle, mais sous une forme que nous ne connaissons pas.

Pendant la grossesse, rien n'attire l'attention.

L'enfant naît à terme, l'accouchement est normal. A la naissance, l'enfant est normal ; il est de poids normal, bien constitué, sans œdèmes, sans ictère.

C'est vers la fin de la première journée et dans le cours de la deuxième que l'ictère apparaît et s'accuse rapidement. La teinte jaune de la peau et des muqueuses est très marquée. Le méconium, puis les selles ne sont pas décolorés. Les urines sont foncées et contiennent des pigments biliaires, comme dans un ictère par rétention. Le foie est gros sans être dur ; la rate est très augmentée de volume ; il n'y a pas de circulation veineuse collatérale sur l'abdomen, pas d'ascite.

L'enfant frappe par sa torpeur, son apparence léthargique ; il tette avec difficulté ; parfois surviennent des convulsions, plutôt toniques que cloniques, avec secousses des globes oculaires ; le liquide céphalo-rachidien est jaune, sans réaction cytologique ni signes hémorragiques. Ce syndrome nerveux est désigné sous le nom d'*ictère nucléaire*, avec hypertonie musculaire extra-pyramidale.

L'examen du sang montre une anémie accentuée : 1 500 000 globules par exemple. Parmi eux, on ne trouve que de rares mégaloblastes ; par contre, les érythroblastes basophiles, polychromatophiles ou orthochromatiques peuvent s'élever à 50 000 et même 200 000 par millimètre cube. Le nombre des globules rouges est augmenté ; il y a des myéloblastes et des myélocytes ; en réalité, l'individualisation des leucocytes est souvent difficile, et des confusions sont commises avec les globules rouges nucléés. Il n'y a pas de modifications des plaquettes. La résistance globulaire a été trouvée normale ; les temps de saignement et de coagulation sont aussi normaux.

Le sérum sanguin contient plus d'hématine et plus de fer qu'à l'état normal. La réaction d'Hymans-Van den Bergh y est positive à la fois sous la forme directe et indirecte. Il s'agit donc d'un ictère à la fois mécanique et hémolytique.

En principe, la mort est la règle ; elle survient en quatre à cinq jours dans le marasme, avec dénutrition rapide, troubles digestifs, dyspnée sans cyanose, hémorragies diverses, hypothermie. La mort dans un délai d'une à deux semaines est exceptionnelle.

Toutefois, la survie est possible. Soit spontanément, soit à la suite de l'hémothérapie (Kleinschmidt), la guérison peut survenir, avec ou sans séquelles.

Parmi les séquelles, il faut souligner la possibilité, bien étudiée par M. Péhu, de l'apparition, plusieurs mois après, d'un syndrome nerveux constitué par un état spasmodique des membres, des convulsions, des irrégularités respiratoires, une arriération mentale, et qui doit être considéré comme un reliquat d'ictère nucléaire (Arkwight, Pitfield, Guthrie, Spiller, Aritzia, Braid, de Lange).

L'autopsie montre un foie augmenté de volume, brun verdâtre, semé d'îlots hémopoïétiques. La rate est très grosse et offre les mêmes constatations. On note une coloration verdâtre des centres nerveux, surtout des noyaux gris centraux (ictère nucléaire). Dans tous les organes, outre la surcharge biliaire, la sidérose viscérale est évidente. Par contre, il n'y a aucune malformation des voies biliaires, aucune malformation viscérale macroscopique, aucune lésion imputable à la syphilis, aucune lésion d'hépatite infectieuse.

3° Anémie grave du nouveau-né. — A côté des anémies graves du nouveau-né secondaires à une étiologie infectieuse ou toxique, ou alimentaire d'origine souvent maternelle, on a individualisé celles qui obéissent au mode familial et coexistent avec une érythroblastose sanguine. Ce type a été bien étudié par Ecklin (1919) et rattaché aux autres syndromes accompagnés d'érythro-

(1) M. Péhu, L'ictère grave familial du nouveau-né (*Paris médical*, 3 novembre 1934, p. 353).

blastose, à l'ictère grave familial et à l'anasarque fœto-placentaire, avec lesquels il peut alterner dans une même famille. De nombreuses observations ont été relatées : on les trouvera analysées dans l'excellent travail de M. Péhu que nous avons déjà cité et auquel il faut toujours se reporter.

La grossesse est normale. Rien dans les antécédents familiaux n'attire l'attention, sauf quand des cas antérieurs d'anasarque ou d'ictère familial ont mis en alerte.

L'enfant naît à terme, bien conformé. Pendant les quatre ou cinq premiers jours, tout peut paraître normal, un ictère simple et rapidement curable peut masquer l'anémie. Au bout de quelques jours, on est frappé par la pâleur cireuse de l'enfant, par la décoloration des muqueuses et du tégument. Le foie est normal ou un peu augmenté de volume ; plus souvent, on palpe nettement la rate, qui déborde plus ou moins le rebord costal gauche. Il n'y a pas d'hypertrophie des ganglions, On a signalé des hémorragies, des œdèmes légers.

La numération globulaire montre une anémie globulaire très marquée : de 1 à 2 millions de globules rouges, avec diminution considérable du taux de l'hémoglobine (20 à 30 p. 100) ; anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie, On trouve des mégaloblastes et des érythroblastes, mais leur nombre ne dépasse guère 1 000 à 2 000 par millimètre cube, soit 5 à 20 p. 100 leucocytes sur les frottis de sang. Les réticulocytes, par contre, sont très nombreux : 20 à 30 p. 100 (Stransky, Diamond). Le nombre des globules blancs est augmenté : 15 à 20 000. Le sérum sanguin donne une réaction de Van den Bergh positive.

La mort peut survenir, surtout si un traitement efficace n'est pas institué à temps, l'affection évoluant en deux à trois semaines.

Mais la guérison est fréquente, soit spontanément, soit à la suite du traitement institué (transfusions). Le pronostic de l'anémie érythroblastosique du nouveau-né est beaucoup moins grave que celui de l'ictère familial.

II. — Les érythroblastoses de l'enfant.

Quoique d'origine congénitale également, les érythroblastoses de l'enfant se manifestent plus tardivement, après la première année et quelquefois plus tard encore.

Elles comprennent, elles aussi, plusieurs syndromes à distinguer, qui sont probablement autant d'entités morbides différentes.

1° Maladie hémolytique familiale. — Dans sa classification, Lehndorff comprend l'anémie hémolytique familiale, qui doit être identifiée avec l'ictère hémolytique congénital de Minkowski-Chauffard. Mais, ici encore, on a le tort de donner à l'affection le nom d'un symptôme d'ailleurs inconstant : le terme de maladie hémolytique congénitale, proposé par Robert Debré, Maurice Lamy, G. Sée et Mme Schrameck (1) est de beaucoup préférable.

Le tableau clinique de la maladie, avec son anémie, son subictère, sa splénomégalie, ses poussées de déglobulisation, est trop connu pour que nous insistions. Rappelons seulement, avec R. Debré et M. Lamy, que la résistance globulaire peut être normale ; soulignons la fréquence de la microcytose globulaire, la possibilité de vérifier la réaction érythroblastique par ponction sternale, la netteté de la réaction réticulocytaire, l'ensemble de ces stigmates humoraux traduisant une hyperactivité de la moelle compensatrice d'un processus hémolytique.

Robert Debré et Maurice Lamy ont récemment insisté sur les curieuses altérations osseuses que l'on peut observer chez certains des sujets atteints de maladie hémolytique, particulièrement la brachycéphalie et l'épaississement des parois crâniennes.

Enfin, ils ont bien mis en relief, par l'étude de la généalogie de dix familles, groupant 70 individus, le caractère héréditaire et familial de la maladie.

2° Anémie à cellules falciformes des enfants nègres. — C'est une maladie héréditaire et familiale, qui jusqu'à présent n'a été observée que chez les nègres (2). Elle a été décrite pour la première fois par Herrick (1910) et très étudiée en Amérique (J. Bell, H. Kotte et Graeme Mitchell, Cooley et Pearl Lee, Hahn et Gillepsie).

Les premiers symptômes de la maladie attirent l'attention entre six à dix-huit mois : poussées fébriles, gonflements douloureux des

(1) ROBERT DEBRÉ, M. LAMY, G. SÉE et SCHRAMECK, La maladie hémolytique (*Annales de médecine*, t. XI, n° 3, octobre 1936, p. 251).

(2) *Consulter :* J. COMBY, Anémie à cellules falciformes (*Revue générale* in *Archives méd. des enfants*, 1928, p. 489).

membres, subictère avec décoloration des muqueuses. Le foie et la rate peuvent être hypertrophiés, de même que les ganglions. La maladie est chronique, mais évolue par poussées.

La numération globulaire montre une anémie intense, avec 1 500 000 globules rouges au moment des crises. Il existe de l'anisocytose, de la polychromatophilie et un nombre très élevé de globules rouges nucléés (37 pour 100 leucocytes, soit 5 000 par millimètre cube, Herrick). Le fait le plus singulier est la présence d'une proportion élevée de globules rouges de forme allongée, en faucille (*sickle-cell anæmia*), prenant les colorants avec une intensité particulière, pouvant être nucléés. Dans les préparations de sang frais, le nombre des hématies falciformes va en augmentant d'heure en heure.

La leucocytose va de 15 000 à 40 000 globules blancs ; on note parfois de l'éosinophilie et une myélocytose légère.

Le sérum contient de la bilirubine. Les temps de coagulation et de saignement sont normaux, de même que la résistance globulaire.

L'évolution se fait vers la mort, en quelques années.

3° Anémie méditerranéenne type Cooley. — Les traits les plus saillants de ce type morbide, du point de vue étiologique, sont, ici encore, l'origine congénitale et le caractère familial et racial. En effet, cette variété d'anémie n'a été observée, jusqu'à présent, que chez des nourrissons ou des enfants des populations riveraines de la Méditerranée (Grecs, Italiens, Syriens). Pour Caminopétros (d'Athènes), la maladie serait de plus héréditaire (1). Elle a été individualisée par Cooley en 1925, qui la sépara nettement de la maladie de Banti et de l'anémie pseudo-leucémique décrite antérieurement par von Jaksch (1889) et Luzet (1891). Depuis cette date, de nombreux cas ont été rapportés (2) et permettent d'en donner une description précise. Les altérations osseuses qui accompagnent cette curieuse maladie ont été étudiées par Martha Wollstein et Kreidel, et surtout par Vogt et Diamond (1930) ; ces derniers auteurs ont suivi 23 cas, dont 18 avec lésions radiologiques.

Le début est insidieux. La pâleur de la peau et des muqueuses apparaît vers huit à dix mois. Progressivement, les symptômes se précisent : ce sont des enfants de dix-huit mois à trois ans qu'on amène habituellement au médecin.

Quand il est constitué, le syndrome est très spécial : pâleur intense de la peau et des muqueuses, avec légère teinte subictérique, gros ventre avec hépatomégalie et surtout splénomégalie ; retard de croissance pondéro-staturale contrastant avec un développement psychique normal.

L'examen du sang montre une anémie globulaire d'intensité moyenne : 2 à 3 millions de globules rouges, un taux d'hémoglobine à 30 ou 40 p. 100, une valeur globulaire inférieure à l'unité. Anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie. Nombreux globules rouges de grande taille. Érythroblastose importante (10 à 40 hématies nucléées pour 100 leucocytes) mégaloblastes et érythroblastes. Il y a un certain degré de réticulocytose (0,5 à 5 p. 100). L'hyperleucocytose est fréquente (10 à 50 000 et plus) avec légère myélocytose. Le plasma sanguin contient de la bilirubine. La résistance globulaire est augmentée (J. Caminopétros). Le suc gastrique à jeun ne contient pas d'acide chlorhydrique libre ; l'injection d'histamine fait réapparaître une sécrétion normale. Les urines contiennent de l'urobiline et sont riches en fer. Les selles sont très foncées et contiennent de la stercobiline en abondance.

L'appétit est irrégulier, les troubles digestifs fréquents. Le cœur est gros ; on perçoit des souffles dans l'aire précordiale. Des poussées de fièvre surviennent sans cause apparente et se répètent.

Des lésions osseuses curieuses complètent très souvent le tableau clinique. Le facies est mongoloïde, par suite de l'hypertrophie des os malaires, de la brièveté du nez, dont la base est aplatie, de l'élargissement des bosses frontales et pariétales. Les radiographies craniennes montrent l'augmentation de l'épaisseur des parois de la voûte, avec épaississement du diploé, amincissement des lames ; la paroi est striée transversalement d'un très grand nombre de traits filiformes donnant à la surface du crâne un aspect de cheveux dressés (crâne en brosse). Les os longs sont également

(1) J. Caminopétros, Anémie érythrobastique, considérée comme idiopathique des races de la Méditerrannée. L'anémie des mangeurs de terre (*Société médicale d'Athènes*, 16 novembre 1935 et 6 mars 1937).

(2) J. Comby, Thalassanémie ou anémie méditerranéenne (*Revue générale*, in *Arch. méd. enf.*, 1934, p.732).

touchés : on y trouve un aspect poreux avec élargissement des espaces médullaires, amincissement du tissu compact, amincissement de la corticalité, ostéoporose, fractures possibles. Toutes ces altérations osseuses vont en progressant à mesure que la maladie évolue : on peut en relever de comparables dans la maladie hémolytique et dans l'anémie à cellules falciformes ; c'est dans la maladie de Cooley qu'elles sont les plus intenses.

L'évolution est d'autant plus courte que le début clinique a été plus précoce. La maladie peut ne durer que quelques mois ; elle peut se prolonger jusqu'à l'adolescence ; en général, les malades ne parviennent pas à l'âge adulte. La mort résulte des progrès de l'anémie, et surtout des infections surajoutées.

A l'autopsie, la rate est très grosse ; elle est le siège d'un double processus : réaction érythro-leucoblastique, réaction hémolytique. La sidérose viscérale est constante, surtout hépatique. Les os du crâne sont élargis et friables ; la corticale n'est plus qu'une lame mince et fragile ; la substance osseuse intermédiaire est formée de fins trabécules limitant des espaces remplis d'un tissu conjonctif jeune ostéoïde ; il y a hyperplasie médullaire dans les os longs.

***

Examinons maintenant quelle est la valeur de l'interprétation nosologique proposée. Il faut bien reconnaître que la construction imaginée par Rautmann, Gierke, Max Plaut, C. de Lange, Abt, Diamond, Lehndorff, et défendue en France par M. Péhu, paraît singulièrement séduisante.

Chaque pierre de l'édifice, prise en soi, est solide et représente un syndrome parfaitement isolable, impossible à confondre avec d'autres affections pathologiques, et en particulier indépendant de la syphilis. L'anasarque fœto-placentaire est vraiment bien spécial. L'ictère grave familial n'est pas qu'une exagération de l'ictère bénin dit physiologique, lequel est précédé d'une phase érythrodermique, débute plus tardivement, n'atteint jamais primitivement les muqueuses, ne s'accompagne ni de splénomégalie, ni d'aucun trouble de la santé générale ; les ictères infectieux, et plus spécialement l'ictère de la syphilis spléno-hépatique, s'en séparent nettement par leurs caractères cliniques, de même que les ictères par rétention liés à une malformation congénitale des voies biliaires. La place de l'anémie érythroblastique des nouveau-nés, celle de l'anémie de Cooley sont plus difficiles à marquer à côté de l'anémie pseudo-leucémique de von Jaksch-Luzet, du syndrome de Banti et des anémies spléniques en général : toutefois, les anciennes observations seraient à reprendre à la lumière des données nouvelles de l'hématologie, de la radiologie osseuse et de la génétique ; nul doute que les vieux cadres cliniques ne risquent de se vider partiellement de leur contenu. L'ictère hémolytique familial, l'anémie à hématies falciformes de la race nègre apparaissent bien aussi comme des individualités cliniques fondamentales.

Mais que vaut le ciment qui unit ces pierres entre elles ? Quelle est la solidité de l'ensemble de la construction si ingénieusement édifiée ?

Il y a des caractères communs à chacune de ces maladies, qui semblent bien poser entre elles des liens naturels. Rappelons la constance de l'érythroblastose viscérale et sanguine, la constatation, dès le premier jour de la vie, de ce symptôme cytologique, sa permanence ultérieure, les anomalies associées de la formule blanche qui orientent bien vers une maladie primitive du système sanguiformateur. Soulignons surtout — car c'est là l'argument le plus impressionnant — le caractère héréditaire, familial ou racial de ces hémopathies, et la fréquence de leur alternance dans la progéniture d'une même femme ; rappelons aussi la coexistence possible, sur un même sujet, de l'ictère, de l'œdème, de l'anémie. Si difficiles qu'ils soient à interpréter, ces faits sont indiscutables et solidement observés.

Il y a cependant des points fragiles dans la synthèse proposée.

La maladie hémolytique familiale, l'anémie à hématies falciformes des enfants nègres, l'anémie méditerranéenne de Cooley sont, de toute évidence, trois maladies distinctes que séparent des différences cliniques et hématologiques ; on peut les rapprocher par leur caractère congénital, familial ou racial, voire héréditaire ; on ne peut les confondre dans une même description. Il ne peut donc s'agir que de parentés morbides, et non d'une entité unique.

Si l'on admet une lésion congénitale des organes hémopoïétiques, comment explique-t-on que cette lésion — l'érythroblastose — donne tantôt une anasarque, tantôt un ictère, tantôt une anémie précoce, tantôt un syndrome à apparition retardée, plus ou moins postérieur à la naissance, variable aussi bien dans son apparence clinique que dans sa chronologie ? Il faut nécessairement qu'un ou plusieurs autres facteurs interviennent en même temps, pour déterminer l'orientation du cas particulier : ces facteurs inconnus sont peut-être bien ceux dont le rôle est essentiel.

Quels sont les rapports de l'érythroblastose avec les symptômes hémolytiques très souvent associés ? Dans la maladie hémolytique, l'hémolyse est primitive, l'érythroblastose secondaire. Ne pourrait-on, de même, admettre que dans les autres syndromes l'érythroblastose n'est qu'une réponse à un processus hémolytique et, avec J. Cathala (1), tenter de rattacher certaines érythroblastoses à la crise hémolytique physiologique de la naissance ? A la vérité, tout cela n'est qu'hypothèse, et, d'une simple coïncidence, il est difficile de tirer un rapport de causalité : on peut aussi bien soutenir l'idée de l'antériorité de l'érythroblastose, l'hémolyse n'étant qu'un phénomène secondaire de défense.

Comment aussi expliquer, avec l'idée d'une dystrophie constitutionnelle, en quelque sorte germinale, les formes à évolution curable, que nous connaissons maintenant de mieux en mieux ? Comme l'a fait remarquer J. Cathala, on comprend mal la curabilité d'une malformation congénitale.

***

Les hémopathies congénitales avec érythroblastose soulèvent donc des problèmes non encore résolus.

Aucune des objections formulées ne nous paraît cependant définitive, sous deux conditions.

Tout d'abord, *rien n'oblige de croire à la nécessité d'une dysplasie au sens anatomique du mot.* On peut aussi bien supposer un trouble seulement physiologique, un *ralentissement d'évolution.* Dans ce dernier cas, la maturation du sang n'est qu'inachevée à la naissance ; elle demande un délai supplémentaire et déborde plus ou moins sur la vie extra-utérine ; elle peut, après la naissance, s'achever spontanément ou dans certaines conditions thérapeutiques. Il s'agit, alors, non d'une malformation congénitale irrémédiable, mais d'un retard de croissance du sang : l'anémie du myxœdème congénital, dont on sait la curabilité, est, au fond, un beau type d'érythroblastose fœtale.

Ensuite, le trait caractéristique de cette variété d'hémopathies doit être le point de départ intra-utérin et la persistance après la naissance de l'érythroblastose : les érythroblastoses congénitales s'opposent aux érythroblastoses acquises, qui sont post-natales et résultent de la réactivation d'un processus normalement éteint à la naissance. Mais la raison profonde de la persistance extra-utérine de l'érythroblastose fœtale est inconnue ; elle est indépendante de la syphilis et doit être considérée comme variable selon les cas. Si la tare hémolytique peut être le trouble congénital primitif, dans d'autres, l'hémolyse peut n'être que secondaire.

Les érythroblastoses infantiles ne sont donc pas une entité morbide unique, à pathogénie univoque. Elles doivent être considérées comme un groupement naturel d'entités multiples, formant une véritable *famille nosologique,* dont les membres ont entre eux les liens les plus intimes. L'individualisation de cette famille a fait faire de très grands progrès à la classification et à la compréhension des maladies du sang chez l'enfant, et il y a certainement lieu de séparer, d'une part, les érythroblastoses par réactivation post-natale, et, d'autre part, les hémopathies congénitales avec érythroblastose, dues à la persistance après la naissance (pour des raisons diverses) de l'hématopoïèse à type fœtal.

———

(1) JEAN CATHALA, Note sur la signification nosologique des érythroblastoses à type familial du nouveau-né (*Revue française de pédiatrie*, 5, XII, 1936 et *Soc médicale des hôp. Paris*, 30 avril 1937, p. 598).

ÉOSINOPHILIE PLEURALE ET GÉNÉRALE DANS UN CAS DE PLEURÉSIE A ÉOSINOPHILES

PAR MM.

P. HARVIER et J. MALLARMÉ

Le cas de pleurésie à éosinophiles que nous avons pu étudier n'apporte aucun fait nouveau concernant la séméiologie et l'étiologie, toujours si mystérieuse, de cette variété d'épanchement pleural. C'est l'histoire banale d'une pleurésie chronique, d'abord hémorragique, puis séreuse, dont la formule cytologique est devenue lymphocytaire, après avoir été éosinophilique.

Nous avons pu cependant, durant plusieurs mois, étudier parallèlement, chez notre malade, l'éosinophilie *pleurale*, *sanguine* et *médullaire*, et apporter ainsi notre contribution à l'étude encore si controversée de la genèse de l'éosinophilie locale.

F..., cinquante-trois ans, entre à la Pitié, dans notre service, le 15 janvier 1937. C'est, de toute évidence, un grand artérioscléreux, présentant tout spécialement des symptômes de sclérose cérébrale diffuse : hémiplégie gauche incomplète, il y a deux ans ; ictus récent avec hémiplégie droite, actuellement régressive ; troubles psychiques, etc. Nous ne croyons pas devoir insister sur cette histoire de cérébrosclérose très banale.

Mais notre attention a été attirée, dès l'entrée, sur l'existence d'un épanchement pleural de la base gauche, épanchement absolument latent au point de vue fonctionnel. Les signes physiques étaient ceux d'un épanchement de moyenne abondance, renfermant un liquide hémorragique.

Toutes nos recherches en vue de déterminer la cause de cet épanchement sont restées vaines. Par des examens radiologiques répétés, nous n'avons pu mettre en évidence ni lésion pulmonaire, ni médiastinale. Tant par culture que par inoculation du liquide, nous n'avons décelé de tuberculose. Le cœur et le rein nous ont paru hors de cause. Nous n'avons constaté aucun stigmate sanguin : temps de saignement, quatre minutes ; temps de coagulation, sept minutes ; caillot normal ; signe du lacet négatif. Rate et ganglions non hypertrophiés. Pas de signes cliniques ni humoraux de syphilis.

Aussi bien n'insisterons-nous que sur les

TABLEAU I. — **Sang** : variations leucocytaires.

DATES.	GLOBULES rouges.	GLOBULES blancs.	POLYNUCLÉAIRES neutrophiles.	ÉOSINOPHILES.	BASOPHILES.	LYMPHOCYTES.	MONOCYTES.	MYÉLOCYTES ET cellules de Türk.
20 janvier 1937 ...	3 230 000	10 000	40	15	0,5	20	22,5	2
28 janvier			48	15	3	8	22	3
1er février			60	4	0	21	15	0
8 février	3 600 000	13 000	66	2	0	17	15	0
18 février			46	15	1	21	17	0
20 février			44	13	1	28	14	0
27 février	3 200 000	16 000	42	24	0	16	18	0
15 mars	3 600 000	20 000	61	5	0	21	13	0
1er avril..........			68	4	0	18	10	0
16 avril...........			71	3	0	6	20	0
8 mai			65	6	1	16	12	0
5 juin............			72	3	0	12	13	1

TABLEAU II. — **Liquide pleural** : variations cellulaires.

DATES.	ÉOSINOPHILES, polynucléaires et mononucléaires.	LYMPHOCYTES.	POLYNUCLÉAIRES neutrophiles.	BASOPHILES.	CELLULES endothéliales et macrophages.	HÉMATIES.
20 janvier 1937....	58	30	2	0	10	++
28 janvier.........	62	29	0	3	6	++ (1 H nucléée).
1er février	64	19	2	2	13	++
12 février	35	50	4	0	11	++
16 février	16	72	1	0	11	++
20 février	33	50	2	0	15	++
27 février	28	56	0	0	16	++
15 mars............	41	40	14	3	2	+
1er avril	9	73	0	0	14	±
16 avril	2	88	0	0	10	±
5 mai.............	13	70	0	1	16	±
10 mai.............	6	90	0	0	4	Très peu.
3 juin	0	97	0	6	3	0

caractères de l'épanchement, sur ses variations cellulaires et sur l'examen du sang poursuivi parallèlement à celui du liquide pleural.

La première ponction pleurale a ramené un liquide rouge-cerise franchement hémorragique, ne coagulant pas, contenant par litre 47 grammes de protéines totales (dont 19 grammes de sérine et 27gr,5 de globuline). Après centrifugation, le liquide surnageant le culot hématique est citrin. L'examen cytologique de ce culot montre, outre des globules rouges intacts, 10 cellules endothéliales, 30 lymphocytes, 2 polynucléaires neutrophiles et 58 *cellules éosinophiles* pour 100 éléments. Dans les jours suivants, le taux des éosinophiles monte jusqu'à 64 p. 100.

De janvier à avril, le liquide pleural garde sa teinte hémorragique et reste séreux après centrifugation. Le culot hématique renferme toujours des éosinophiles, soit polynucléés, soit mononucléés, et le taux de ceux-ci présente des fluctuations, qui sont consignées dans le tableau ci-dessus, ainsi que les variations parallèles des éléments du sang périphérique.

Le 16 avril, le liquide n'est plus rouge, mais jaune. Le culot hématique est presque nul. Les hématies sont en voie de disparition et apparaissent déformées. Le liquide surnageant contient de l'urobiline. A partir de cette date, l'épanchement tend à se cloisonner, le liquide redevient séreux, les hématies ainsi que les éosinophiles disparaissent.

L'évolution peut se résumer simplement : une pleurésie hémorragique éosinophile se transforme lentement en une pleurésie séreuse à lymphocytes. Sa cause reste inconnue.

Ce cas se rapproche de ceux qui ont été étudiés par Grünfeld (*Thèse de Paris*, 1935), dans lesquels se retrouve, associé à l'épanchement éosinophilique, un état de sclérose vasculaire, sans que nous puissions établir, ni même suspecter, les rapports, si tant est qu'il en existe, entre l'état de la plèvre et celui des vaisseaux. La pleurésie évolue suivant le mode chronique. Elle dure cinq mois, sans que l'épanchement ne se modifie. Puis celui-ci perd son caractère hémorragique, et la transformation du liquide coïncide avec la diminution et la disparition des éosinophiles.

Il existe une évolution incontestablement parallèle du taux des éosinophiles et de celui des hématies dans l'épanchement.

On sait que certains auteurs ont tiré argument de cette constatation pour soutenir l'origine hémoglobinique des granulations éosinophiles. Weidenreich fut l'ardent défenseur de cette thèse. Nous pensons, avec la majorité des auteurs français et étrangers, que cette théorie hémoglobinique n'est pas exacte. Nous avons fait, comme Jolly le préconise, des colorations avec le mélange éosine-orange sur les étalements de liquide pleural, et nous n'avons pu différencier la coloration orange des hématies de celle rouge vif des granulocytes éosinophiles. Si l'on considère encore la formation de l'éosinophile dans la moelle rouge, il apparaît nettement que la granulation éosinophile n'est pas telle d'emblée ; elle commence azurophile dans le myélocyte très jeune, devient en partie basophile, et ce n'est qu'à un stade avancé, celui de métamyélocyte, qu'elle garde uniquement les couleurs acides. Cette constatation infirme au mieux l'hypothèse d'une inclusion hémoglobinique macrophagique et phagocytaire, qui ne saurait expliquer ces modifications de la granulation éosinophile dans ses divers stades de maturation.

***

Le problème reste aujourd'hui toujours posé de l'origine des éosinophilies locales. Ont-elles uniquement leur source dans l'éosinophilie du sang ? Peuvent-elles, au contraire, se former *in situ* dans les tissus ? A cette question, on a répondu différemment, Widal a soutenu la thèse de l'éosinophilie tissulaire, et Ehrlich celle de l'éosinophilie sanguine.

Récemment, Debré et ses collaborateurs (1), étudiant l'éosinophilie des asthmatiques, ont conclu, sur la foi du myélogramme, à son origine médullaire. Dans un article plus récent, Pavie, Lefèvre et Rossignol (2), étudiant les pleurésies provoquées et spontanées à éosinophiles au cours du pneumothorax artificiel, rappellent qu'expérimentalement on peut provoquer un exsudat éosinophilique et que les microphotographies des coupes de la corticalité pulmonaire permettent de suivre la formation des éosinophiles. « On voit ces éléments migrer depuis les vaisseaux jusqu'à la barrière séreuse, la franchir et tomber dans la cavité pleurale. » On ne peut soutenir plus franchement la théorie sanguine. Cependant, nous ne saurions y souscrire aussi absolument et gardons cette opinion que la formation tissulaire n'est pas à rejeter. Nous en donnerons trois arguments de valeur :

a. Dans le liquide pleural que nous avons examiné, il existait non seulement des éosinophiles polynucléaires identiques à ceux du sang, mais aussi des mononucléaires, de type lymphoïde ; ces mononucléaires éosinophiles n'existaient pas dans le sang ; ils n'ont donc pu, semble-t-il, se former que localement.

b. Le graphique ci-dessous établit les courbes

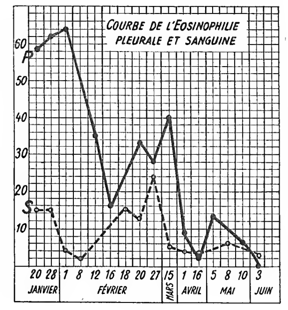


Fig. 1.

de l'éosinophilie sanguine et pleurale : la courbe de l'éosinophilie pleurale, dans son abaissement progressif, n'en affecte pas moins trois ondes correspondant sans doute à trois poussées. La courbe de l'éosinophilie sanguine suit celle de l'éosinophilie pleurale, mais de très loin seulement ; elle ne lui est pas strictement parallèle. Au contraire, lorsque la pleurésie était en pleine activité, en février, nous avons remarqué que les fluctuations du taux des éosinophiles pleuraux et sanguins variaient en sens inverse : chaque poussée éosinophilique de la

(1) Debré, Lamy et Bernard, L'éosinophilie médullaire des asthmatiques (*C. R. Soc. biol.*, Paris, 14 novembre 1936).

(2) Pavie, Lefèvre et Rossignol, Pleurésies provoquées et spontanées à éosinophiles (*La Presse médicale*, 31 mars 1937).

plèvre coïncidait avec un taux des éosinophiles sanguins étale ou même en diminution ; au contraire, la diminution des éosinophiles de la plèvre était suivie presque immédiatement d'une augmentation de ceux du sang. Ce balancement témoigne peut-être du passage des éosinophiles pleuraux vers le courant sanguin, ceci contrairement à l'opinion émise par Pavie.

c. Enfin, l'argument le plus important, nous le devons à la myélographie. Nous avons pratiqué deux myélogrammes, lorsque le taux des éosinophiles pleuraux était très élevé et lorsqu'il était au plus bas. Dans les deux cas, nous avons trouvé la même quantité d'éosinophiles

TABLEAU III. — **Myélogrammes comparatifs.**

Myélogramme du	28 janv.	4 avril.
Polynucléaires neutrophiles	27	30
— éosinophiles	3	2,5
— basophiles	0	0
Métamyélocytes neutrophiles	10	12
— éosinophiles	2	0
— basophiles	0	0
Myélocytes neutrophiles	10	12,5
— éosinophiles	2	3,5
— basophiles	0	0
Promyelocytes	0	1
Leucoblastes	2	2,5
Proérythroblastes Erythroblastes basophiles	13	6
Erythroblastes polychromatophiles Érythroblastes orthochromatophiles	15	12,5
Mégaloblastes et promégaloblastes	0	0
Lymphocytes et moyens mononucléaires	11	8,5
Monocytes et cellules réticulo-endothéliales	2	4,5
Plasmocytes et cellules d'irritation	3	4,5
Mégacaryocytes	0	0
Rapport $\frac{\text{granulocytique}}{\text{érythroblastique}}$	2	3,5

médullaires, et ce nombre est très voisin de la normale, malgré les différences enregistrées dans les éosinophilies sanguines.

Si donc la moelle était responsable dans tous les cas de la production de l'éosinophilie, on expliquerait difficilement qu'elle reste invariée et ne trahisse pas l'énorme augmentation des éosinophiles et du sang et de l'épanchement.

Toutes ces raisons nous incitent à ne pas rejeter complètement la théorie tissulaire de l'éosinophilie locale. Elle est probable.

Nos preuves ne sont pas formelles cependant, et les arguments que nous avançons ne sont pas sans réplique. Un partisan de la thèse de l'origine sanguine ne manquerait pas de réponses :

On peut très bien admettre, en effet, que, sans hyperproduction d'éosinophiles dans la moelle osseuse, l'éosinophilie pleurale soit due à une « attraction élective » des éosinophiles sanguins vers la séreuse ; ceux-là étant malgré tout de formation uniquement médullaire.

On peut, de même, interpréter d'une façon différente de la nôtre la lecture des graphiques concernant l'éosinophilie sanguine et pleurale : les très grandes variations que comportent les courbes n'empêchent pas de supposer que l'augmentation de l'éosinophilie sanguine précède l'augmentation de l'éosinophilie pleurale, les poussées du sang étant directement responsables de celles de la plèvre, et non pas secondaires.

En dernière analyse, on doit reconnaître qu'il est aussi difficile de démontrer l'existence d'une attraction éosinophilique élective du sang vers la séreuse que d'admettre la production locale de ces éléments, mais cette dernière hypothèse s'accorde avec les notions d'histo-physiologie solidement établies.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Bloc chirurgical à cellules opératoires stérilisables.

La stérilisation permanente de l'air des salles d'opération préoccupe actuellement la plupart des chirurgiens. Il est banal de démontrer l'existence, dans l'air de ces salles, des germes les plus divers, malgré toutes les précautions en usage jusqu'à présent. On a donc songé à stériliser de manière presque continue les locaux opératoires, soit par le formol, comme Gudin, soit par l'air climatisé et filtré sous pression (projet de Cunéo).

FERNAND MASMONTEIL (*Bull. et Mém. de la Soc. des chir. de Paris*, 19 février 1937, p. 147-153) présente un pavillon opératoire actuellement en fonctionnement et dont les résultats ont répondu jusqu'à présent à toutes les attentes.

La stérilisation a été obtenue ici par un procédé purement physique : remplissage des salles par un brouillard de vapeur à 120 p. 100, qu'on aspire ensuite et condense sur une batterie froide. L'air est ainsi filtré mécaniquement, toutes les poussières devenues pesantes étant entraînées et précipitées sur la source réfrigérante. Pour grossier qu'apparaisse ce procédé au premier abord, il s'est démontré parfaitement efficace à l'usage : des cultures des microbes les plus divers, et en particulier de *Subtilis*, ont été largement projetées dans la salle sans qu'il soit possible d'en obtenir ensuite le moindre ensemencement. Il va sans dire, d'ailleurs, que de multiples expériences de laboratoire avaient précédé cette réalisation pratique.

Mais, ce qui ajoute encore à l'intérêt de cette méthode, c'est la rapidité de sa mise en œuvre : l'opération complète de stérilisation demande à peine un quart d'heure. Lorsque l'on dispose de deux salles jumelées, on peut donc, et ceci a toujours été le principal souci de Masmonteil, désinfecter les salles avant chaque intervention.

On ne saurait croire les multiples détails, certains d'une importance fondamentale, que cette méthode a entraînés.

La forme des salles d'opération, leur cube d'air, la composition et la forme des murs, du sol et du plafond, le chauffage des locaux, leur éclairage et leur irradiation en ultra-violets, la suppression de toute aspérité, le « conditionnement » de l'air et sa teneur en humidité, la forme et la manœuvre des portes, etc., etc., toutes ces questions ont posé des problèmes originaux, et l'on n'étonnera personne en disant que l'ensemble représente près de dix ans d'études.

Signalons, enfin, que tout a été fait pour diminuer dans toute la mesure du possible les risques de panne et l'apparente complexité de l'installation. De nombreux dispositifs de sécurité pallient à la défaillance toujours possible d'un organe mécanique, de même que des systèmes de verrouillages automatiques empêchent toute distraction du personnel.

Il sera particulièrement intéressant, lorsque l'installation aura fonctionné pendant quelques mois, de connaître les courbes thermiques post-opératoires, le nombre des phlébites après opérations pelviennes les suites des opérations ostéo-articulaires, la tolérance des corps étrangers au contact des fractures, etc.

ÉT. BERNARD.

Les arthrorises dans les séquelles de la paralysie infantile.

Étudiées depuis ces dernières années en Italie, aux États-Unis et surtout en France, les arthrorises peuvent rendre les plus grands services dans les séquelles de poliomyélite.

H.-L. ROCHER et CHRISTIAN ROCHER résument le rapport qu'ils ont présenté au Congrès de Bologne-Rome dans le *Bordeaux chirurgical* (octobre 1936, p. 396-422).

L'arthrorise constitue un excellent procédé de stabilisation non ankylosante, de freinage automatique, qui bloque partiellement seulement une articulation. Elle agit mécaniquement, comme la butée métallique d'un appareil de prothèse qu'elle remplace définitivement.

Surtout utilisée au membre inférieur, elle peut être employée pour le coude et l'épaule ; mais, dans la majorité des cas, c'est à la tibio-tarsienne qu'elle rend les services les plus fréquents.

Les multiples procédés opératoires peuvent être groupés en trois classes : les arthrorises par *butoir extra-articulaire*, *par blocage intra-articulaire* et les arthrorises *tarso-plastiques*.

Passant en revue les détails de l'intervention : préparation du champ opératoire, soins pré et post-opératoires, prélèvement du greffon, etc., Rocher expose les principales techniques employées pour le pied, le genou et le coude. Il donne enfin les résultats de sa statistique personnelle pour 1936 : 12 arthrorises antérieures avec 6 résultats excellents, et 6 arthrorises postérieures avec 3 résultats parfaits.

ÉT. BERNARD.

Dangers et indications de la chirurgie du ganglion stellaire.

Le nombre des interventions actuellement tentées sur le ganglion étoilé permet de faire le point et de rechercher l'utilité et les contre-indications de cette thérapeutique.

G. LAZORTHES (*Toulouse médical*, 15 avril 1937, p. 221-246) montre les discussions qu'a soulevées cette chirurgie. Alors que Danielopolu et ses collaborateurs condamnaient la stellectomie, même unilatérale, comme souvent mortelle, Leriche, après avoir émis une opinion à peu près identique, a montré qu'en opérant doucement et lentement cette opération ne comportait que des risques très limités. Sur 110 stellectomies, dont 14 bilatérales, Leriche et Fontaine ne comptent pas un décès.

Les indications de cette intervention sont, d'une part, des affections du membre supérieur, de l'autre, un certain nombre d'affections viscérales.

Au membre supérieur, ce sont avant tout toutes les affections pour lesquelles on préconise la sympathectomie périfémorale au membre inférieur : causalgies, moignons douloureux, maladies de Raynaud et de Volkmann, œdèmes post-traumatiques, ostéoporoses diffuses.

Les affections viscérales sont, certes, les affections sympathiques des trois viscères, auxquels le ganglion étoilé envoie ses collatérales : thyroïde, cœur et bronches.

Dans le Basedow, les indications sont limitées et ne résultent que des contre-indications de la thyroïdectomie.

Dans l'asthme, il en est de même : on n'opérera que les formes avec crises subintrantes et, après étude de la calcémie, l'épreuve anesthésique du ganglion étoilé.

Dans l'angine de poitrine, la stellectomie est l'opération de choix dans les cas avec minimum de lésions organiques.

D'une manière générale, étant donné la part d'inconnu qui existe toujours dans le succès opératoire, on fera toujours précéder l'intervention d'une anesthésie du ganglion, qui indiquera toujours la légitimité de l'opération.

ÉT. BERNARD.

Aspects nouveaux de la maladie post-opératoire. — De quelques moyens propres à la réduire.

La physiologie tend à prendre de plus en plus la prépondérance sur la technique proprement dite dans l'acte opératoire et dans ses suites.

LERICHE (*Journ. intern. de chir.*, mai-juin 1937, p. 177-223) montre que la chirurgie, profitant successivement de l'asepsie avec l'ère pastorienne, puis des recherches humorales, risque trop de considérer la maladie post-opératoire comme une « fatalité chimique inexorable ».

Il est bon de réagir contre cette opinion et de rechercher si la maladie post-opératoire est aussi fatale que notre paresse nous tendrait à le faire admettre, si, à côté du facteur chimique, il n'existe pas un facteur purement traumatique avant tout nerveux et vaso-moteur.

Il existe certaines formes cliniques de suites opératoires : la plus discrète, considérée comme l'accompagnement habituel de toute intervention, se traduit par de petits signes d'inconfort, les uns immédiats, qui cèdent assez vite ; les autres plus tardifs et contre esquels le lever précoce n'est guère efficace. Un degré de plus, et nous arrivons au shock, soit petit, des heures qui suivent l'intervention, soit le grand shock mortel. Enfin, une forme assez spéciale se manifeste par des troubles tardifs, à allure péritonéale, avec parésie intestinale, vomissements biliaires. Ceci sous la dépendance d'azotémie avec hypochlorémie et souvent curable par la rechloruration.

Un certain nombre d'exemples montrent que le shock chirurgical est exactement comparable au shock traumatique. L'un d'entre eux a la valeur d'une expérience : au cours d'une désarticulation inter-ilio-abdominale, la désinsertion des muscles abdominaux et la section des nerfs antérieurs après novocaïnisation se passe sans aucune chute de tension artérielle. Brusquement, celle-ci tombe de 14 à 10 : Leriche s'aperçoit alors qu'il vient, sans s'en douter et sans le bloquer à la novocaïne, de couper le sciatique.

Étudiant ensuite les aspects pulmonaires et veineux de la maladie post-opératoire, Leriche montre les conséquences néfastes de l'hyperthermie post-opératoire durable, l'augmentation du nombre de plaquettes après toute intervention, phénomène qu'on retrouve chez tous les phlébitiques.

Toutefois, il ne suffit pas que les plaquettes s'agglutinent, il faut encore une atteinte de l'endothélium.

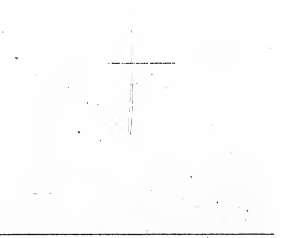
La prophylaxie des accidents post-opératoires immédiats est réalisée, avant tout, par la douceur opératoire, mais non pas seulement dans le sens courant du mot. Il faut éviter les valves brutales, les écarteurs puissants, les pinces qui écrasent, etc.

D'autre part, rôle énorme de l'anesthésie locale, non pas tant parce qu'elle supprime la douleur, mais parce qu'elle bloque les nerfs. Suppression aussi de toute perte de sang, même minime, large usage de la petite transfusion post-opératoire, enfin opération sous rayons infra-rouges si possible.

Si une pareille conception diffère autant des opinions généralement émises sur le rôle des déchets azotés, c'est que la maladie post-opératoire ordinairement décrite est celle des opérations abdominales. L'azotémie post-opératoire manque après des opérations sur les membres où se rencontrent au maximum les grands traumatismes musculaires. Elle manque également après des interventions sous anesthésie locale, faites avec douceur. Le syndrome humoral post-opératoire serait donc dû à un retentissement à distance du traumatisme local, beaucoup plus qu'à une destruction tissulaire.

Il apparaît donc qu'il y ait une place, à côté de l'élément purement chimique ou infectieux, pour l'élément traumatisme nerveux, admis par chacun, mais peut-être pas à sa juste valeur.

ÉT. BERNARD.



Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE.

7640-36. — IMPRIMERIE CRÉTÉ, CORBEIL.

LA NOTION DU " DIABÈTE DU JEÛNE "

INTÉRÊT BIOLOGIQUE DÉDUCTIONS PRATIQUES

PAR

E. AUBERTIN

Professeur à la Faculté de médecine de Bordeaux

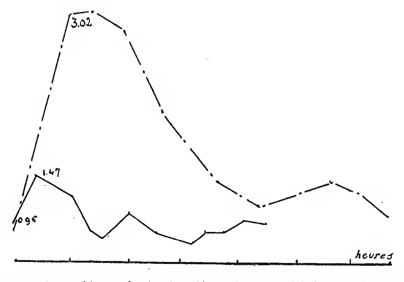
A. LACOSTE et R. SARIC

I. — Le phénomène.

Il a été constaté pour la première fois, semble-t-il, en 1879, par Lehmann. Cet auteur, injectant du glucose en quantité modérée dans la veine mésaraïque de chiens soumis préalablement à un jeûne prolongé, vit survenir de la glycosurie, contrairement à ce qui se passait chez les chiens témoins. En 1890, Hofmeister (1) fit des constatations analogues chez le même animal et donna au phénomène le nom de « diabète du jeûne ». Peu après, Hoppe Seyler (2) remarqua que beaucoup de clochards, arrivant à l'hôpital dans un état de quasi-inanition, présentaient le premier jour une glycosurie alimentaire, qu'il appela la glycosurie des vagabonds. Rietchel (3), chez des nourrissons, et Southwood (4), chez des jeûneurs volontaires, observèrent le même symptôme.

Le diabète du jeûne ne se manifeste pas seulement par une glycosurie alimentaire, mais aussi et plus sûrement, après l'absorption de glucose, par une hyperglycémie plus forte et plus prolongée que normalement. La courbe rappelle celle que l'on observe chez les diabétiques. Le phénomène paraît constant et a été constaté chez le lapin par Bang (5), Gunnar Boes (6), Du Vigneaud et Karr (7), Goldblatt (8), Goldblatt et Ellis (9), chez le rat par Cori et Cori (10), Barbour, Chaïkoff, Mac Leod et Orr (11), chez le chien par Hines, Boyd et Leesse (12), Rathery et Mlle Laurent (13), Aubertin, Lacoste, Saric et Castagnou (14), (fig. 1) ; chez le chat par Jakovlev (15); chez l'homme par Bergmark (16), Lindberg (17), Staub (18), Traugott (19), Southwood (4), Goldblatt (8), Adlesberg et Porges (20), Sweeney (21), Hirsch (22), Malmros (23), Heinbecker (24), Tolstoï (25), Chabanier, Lobo-Onell et Lelu (26), Ikejiri (27) et d'autres.

Le diabète du jeûne n'apparaît pas seulement après une période d'inanition complète. Une simple cure de restriction glucidique peut le faire naître, comme l'ont montré la plupart des auteurs précédents, ainsi que Kageura (28) chez l'homme, Greenwald, Gross et Samet (29) chez l'homme et le chien.



Courbes de tolérance au glucose obtenues chez le même chien, à l'état normal (trait plein) et après vingt-quatre jours de jeûne (tirés) (fig. 1).

Il suffit, chez l'homme, de trente-six heures de jeûne hydrocarboné pour voir la courbe d'hyperglycémie provoquée commencer à s'am-

plifier. Mais elle le fait davantage après trois jours. L'intolérance relative ainsi manifestée vis-à-vis du glucose ne s'accroît plus ensuite d'une manière aussi marquée. Elle ne se produit pas vis-à-vis du galactose. [Mac Kay, Bergmann et Barnes (30)].

Le trouble du métabolisme des glucides provoqué par le jeûne hydrocarboné ne persiste pas longtemps après la cessation de celui-ci. Si à un chien en état d'inanition prolongée on donne par exemple chaque jour 50 grammes de glucose, il faut de trois à cinq jours pour voir la courbe d'hyperglycémie provoquée redevenir progressivement normale [Danns et Chambers (31)]. Les choses vont d'ailleurs plus vite si on administre un régime mixte à prédominance d'hydrocarbones [Lusk (32), Danns et Chambers (31)].

Le diabète du jeûne consiste donc dans un dérèglement modéré et transitoire du métabolisme des glucides, mais qui n'en est pas moins des plus intéressant, au double point de vue physiologique et clinique.

II. — Le mécanisme.

Ce mécanisme a beaucoup exercé la sagacité des auteurs ; et nous ne saurions ici rapporter toutes les péripéties du long débat qui s'est engagé à son sujet et qui n'a pas d'ailleurs encore abouti à des conclusions précises sur beaucoup de points.

On sait que le jeûne produit un autre phénomène, évidemment en rapport avec le déficit apporté par cet état dans le métabolisme des glucides, c'est la cétose. Les deux processus se manifestent souvent en même temps, et quelques auteurs ont voulu voir dans l'intolérance aux glucides un effet de l'acidose [Elias, 33), Elias et Kolb (34), Haldane (35), Sevringhaus (36), Hirsch (22)]. Ils se sont efforcés, pour démontrer cette relation, de faire apparaître expérimentalement chez l'animal cette intolérance en créant artificiellement un état d'acidose par injection de substances acides, ou, inversement de prévenir ou de supprimer le diabète du jeûne par l'administration de fortes doses de substances alcalines. Mais ces expériences ont été discutées, et leurs résultats plus ou moins infirmés par Kageura (28), Adlesberg et Porges (20), Malmros (23), Goldblatt (8). Il paraît établi que la cétose du jeûne est fonction de l'appauvrissement en glycogène du foie, qui est le principal, sinon l'unique lieu de formation des corps cétoniques. Le processus est en rapport avec la glyconéogenèse aux dépens des acides gras. Mais il est plus douteux que cette cétose puisse à son tour conditionner la relative intolérance aux glucides que produit l'inanition.

Puisque, à la suite de l'ingestion de glucose par un sujet en état de jeûne, l'excès de sucre qui apparaît alors dans le sang est plus élevé et met plus de temps à se résorber qu'à l'ordinaire, il était logique de rechercher si la raison du phénomène ne tient pas à un défaut de fixation du glucose sous forme de glycogène dans les réservoirs naturels (foie, muscle, peau), ou à un trouble de l'utilisation du sucre dans les tissus.

Barrenschen (37), Eisner (38), Junkersdorf et Mischnat (39), à la suite de recherches pratiquées chez divers animaux, ont conclu en faveur du premier mécanisme. Mais, à l'encontre de ces auteurs, Cori et Cori (10), Barbour, Chaïkoff, Mac Leod et Orr (11) chez le rat, Danns et Chambers (31), chez le chien, ont trouvé qu'après absorption de glucose il se fixe à peu près autant de glycogène dans le foie et les muscles chez l'animal inanitié que chez l'animal en état de nutrition normale. Schenck (40) est arrivé à des conclusions analogues. Peut-être ces chercheurs se sont-ils trop attachés à mettre en évidence des troubles absolus. Le diabète du jeûne ne constitue qu'une perturbation légère du métabolisme des glucides. S'il y a diminution de la glycogénopexie dans l'inanition, elle ne peut être que partielle, et, dès lors, plus difficile à mettre en évidence, car on ne peut juger de cette insuffisance relative que par les résultats obtenus chez de très nombreux témoins, dans des conditions d'observations analogues, réserve faite de l'état de nutrition antérieure. Il n'en reste pas moins qu'il ne paraît pas nettement démontré que le jeûne entraîne un trouble de la glycogénopexie hépatique et musculaire.

Un certain nombre de recherches paraissent, au contraire, avoir établi d'une façon plus concordante qu'il y a trouble de la combustion des sucres dans les tissus chez les sujets en état d'inanition prolongée. Ainsi Johansson (41), Benedict (42), Goldblatt (8) chez l'homme, Cori et Cori (10) chez le rat, Danns et Cham-

bers (31), chez le chien, ont trouvé qu'après administration d'une première dose de glucose à un organisme jeûneur le quotient respiratoire non protéinique ne s'élève pas dans les trois à quatre heures qui suivent, comme il le fait chez le sujet normalement nourri. Si l'on répète l'expérience les jours suivants, le quotient respiratoire s'élève progressivement pour atteindre un niveau normal au bout de quatre à cinq jours. Les auteurs en ont conclu que le jeûne entraîne un défaut d'oxydation des glucides dans les tissus.

Dans une série de publications, sur lesquelles il ne nous est pas possible de nous étendre, Soskin et ses collaborateurs se sont attachés, cependant, à montrer qu'il fallait, selon eux, reviser l'interprétation classique de la valeur du quotient respiratoire non protéinique. Injectant notamment du glucose dans les veines d'un chien soumis préalablement à une inanition prolongée, puis éviscéré peu avant l'épreuve de tolérance aux glucides, et par conséquent privé du foie, Soskin et Mirsky (43) ont trouvé que le glucose disparaît aussi vite de la circulation que chez des animaux normaux. Ils en conclurent que le jeûne n'entraîne pas de modifications dans l'utilisation du sucre par les tissus. Par contre, il déréglerait ce que ces auteurs appellent la fonction homéostatique du foie, en vertu de laquelle cet organe déverserait constamment du glucose dans la circulation pour maintenir le taux de la glycémie à la normale, mais cesserait de le faire dès que ce taux tend à s'élever. Après une période assez longue d'inanition, il faudrait, pour que ce mécanisme se déclenchât, une hyperglycémie plus forte et plus prolongée que normalement.

Il est possible que le processus imaginé par Soskin et ses collaborateurs soit déréglé par le jeûne ; mais leurs expériences sur la vitesse de disparition du glucose injecté dans le sang chez des animaux complètement éviscérés ne nous paraissent pas prouver que les oxydations tissulaires s'opèrent normalement dans cet état. Il n'est pas sûr d'abord qu'en l'absence du foie le stockage lacunaire du glucose, selon la conception de Soula et Darnaud (44), ne prenne pas une importance excessive ; et rien ne nous indique, dans les faits rapportés par Soskin, ce qu'est devenu le sucre qui disparaît du sang. D'autre part, n'est-il pas hors de proportion, pour étudier un trouble aussi délicat que celui du diabète du jeûne, d'avoir recours à des conditions expérimentales aussi peu physiologiques que celles qu'ont adoptées les auteurs précédents ? L'ablation du réservoir hépatique, notamment, provoque une telle perturbation dans la glycorégulation qu'il est vain de vouloir rechercher ensuite de petits dérangements susceptibles de se produire dans des conditions moins anormales, même en d'autres territoires que le foie.

Nous pensons donc que les conceptions de Soskin n'infirment pas les conclusions des auteurs, et de Danns et Chambers en particulier, pour qui il y a défaut d'oxydation du sucre dans les tissus au cours du jeûne. Mais, comme nous allons le voir plus loin, il est possible que ces conclusions soient elles-mêmes excessives, et que le trouble consiste plus en un retard des processus d'utilisation que dans un véritable déficit de ces processus.

Quelle que soit l'idée que l'on se fasse du mécanisme qui détermine le diabète du jeûne, il était naturel de penser qu'il devait être lié, au moins pour une part, à une insuffisance de la sécrétion langerhansienne. De multiples expériences, et notamment celles de Zunz et La Barre (45), ont montré en effet que l'hyperglycémie est l'excitant naturel de la sécrétion insulaire ; et si, chez le sujet sain, le taux du sucre sanguin, après s'être élevé sous l'influence de l'alimentation, revient si promptement à son niveau initial, et même tombe au-dessous de ce niveau, c'est pour une grande part parce qu'une décharge d'insuline provoquée par l'hyperglycémie vient à point réduire cette dernière. Dans le diabète on sait en effet que la courbe d'hyperglycémie est beaucoup plus ample qu'à l'état normal, et que le retour de la glycémie à son taux antérieur s'opère beaucoup plus lentement, bien qu'une importante déperdition du glucose circulant soit assurée par le rein. Il était donc logique de penser, comme l'a fait Robertson (46) dès 1923, que dans le jeûne l'allure diabétique de la courbe d'hyperglycémie alimentaire pouvait être due à un déficit de la sécrétion insulinienne ; et c'est en effet une opinion que l'on trouve fréquemment exprimée par les auteurs qui se sont occupés de la question.

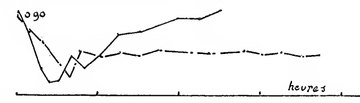
Dans des recherches récentes, Soskin et Allweiss (47) ont estimé, il est vrai, avoir dé-

montré que ce n'est pas le pancréas, mais le foie, en vertu de sa fonction homéostatique, qui imprime ses caractères à la phase descendante de la courbe d'hyperglycémie provoquée, ainsi qu'à celle de l'hypoglycémie post-hyperglycémique. Nous ne pouvons pas discuter ici leurs conclusions dans le détail ; mais elles ne sauraient être admises sans réserves si l'on songe que, dans aucune de leurs expériences, ces auteurs n'ont pu obtenir des valeurs d'hyperglycémie alimentaires normales sans le concours de l'insuline, endogène ou exogène.

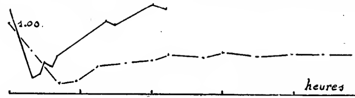
E. Aubertin et R. Castagnou (48), dans leurs études sur les courbes d'hypoglycémie provoquées par l'insuline, ont bien montré, d'ailleurs, que l'insulinémie endogène, qui se déclenche ordinairement d'une manière si sensible quand le taux du sucre sanguin remonte rapidement, ne se produit pas d'une manière aussi vive dans le jeûne. Chez le sujet convenablement nourri, la ligne de restauration de la glycémie s'élève en général tout d'abord très vite (ligne primaire), sous l'influence de la mise en jeu du système adrénalinosécréteur ; puis prend une pente plus douce (ligne secondaire) parce qu'une décharge d'insuline endogène produite par la réascension brusque de la glycémie en modère l'allure. Le plus souvent, entre ces deux lignes, s'inscrit une onde d'hypoglycémie, dénommée par Trinquier (49) onde de Thayssen, et qui traduit la vivacité du processus insulaire réactionnel. Chez les chiens soumis au jeûne prolongé, cette onde fait défaut (fig. 2 et 3), ce qui montre l'inertie du système langerhansien ; et si la démarcation en lignes primaire et secondaire peut persister, c'est que l'effort de recharge du sang circulant en glucose est plus difficilement soutenu par suite de l'appauvrissement des réserves en glycogène.

Au reste, rien n'illustre mieux la part prise par le trouble de la sécrétion endocrine du pancréas dans la production du diabète du jeûne que l'effet réparateur exercé, au moins pour une part, sur ce phénomène par une injection d'insuline.

Nous ne pouvons discuter ici la question complexe de l'action de cette hormone sur la glycogénopexie, étudiée chez les animaux en état d'inanition notamment par Mac Cormick et Mac Leod, Barbour, Chaïkoff, Mac Leod et Orr (11), Rathery, Kourilsky et Mlle Gibert (50-51). Nous avons vu, d'ailleurs, qu'il n'est pas prouvé qu'il existe, du fait du jeûne, un trouble du mécanisme de mise en réserve du glycose sous forme de glycogène, si ce n'est celui qui résulte d'un défaut de glucides.



Courbes d'hypoglycémie post-insulinique obtenues chez le même chien, à l'état normal (trait plein) et après un jeûne prolongé (tirés) (fig. 2).



Courbes d'hypoglycémie post-insulinique obtenues chez le même chien, à l'état normal (trait plein) et après un jeûne prolongé (tirés) (fig. 3).

Mais Southwood (4), expérimentant sur lui-même après un jeûne de trente-six heures, vit la courbe d'hyperglycémie provoquée par l'ingestion de 50 grammes de glucose redevenir normale lorsqu'il s'administrait de l'insuline avant l'épreuve. Cori et Cori (10) observèrent que les rats présentant de la cétose estivale avec intolérance aux glucides récupèrent leur métabolisme ordinaire si on leur donne de

l'insuline. Goldblatt (8), chez l'homme, Danns et Chambers (31), chez le chien, ont également enregistré les effets bienfaisants de l'insuline sur le diabète du jeûne, tout en précisant cependant qu'elle ne permet pas la suppression complète du phénomène, qui serait ainsi dû, pour une part, à d'autres processus qu'un trouble de la sécrétion insulaire.

Nous reviendrons plus loin sur cette réserve. Retenons du moins, pour le moment, le facteur pancréatique dans le déterminisme de ce processus curieux. Mais en quoi consiste ce facteur ? A l'inverse de la plupart des auteurs pour qui il s'agirait d'une diminution de la formation de l'insuline, nous pensons qu'il faut incriminer plutôt un trouble de l'exportation de celle-ci dans le sang.

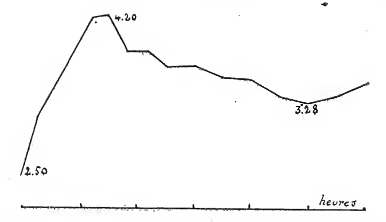
Depuis longtemps en effet, déjà, de nombreux auteurs : Lewaschew, Statkewisch, Mankowsky, Orru Efisio, Dale, Marassini, Swale-Viucent et Thompson, Laguesse et d'autres, avaient signalé que le jeûne, au moins quand il n'est pas trop prolongé, produit une augmentation du nombre et du volume des îlots de Langerhans, et provoque l'apparition de nombreuses formes de passage acino-insulaires. La reprise de l'alimentation rétablit rapidement la structure normale du pancréas endocrine. Ces constatations cadrent mal avec l'idée d'un hypofonctionnement de cette glande dans l'inanition. Nous avons repris et confirmé ces études d'ordre histologique ; mais surtout nous avons recherché si cette augmentation du tissu insulaire correspondait à un enrichissement en insuline. Le laboratoire de l'Eudopancrine a bien voulu doser, à cet effet, les quantités d'insuline contenues dans les pancréas de nos chiens soumis à un jeûne prolongé. Le tableau ci-joint montre clairement que cet enrichissement n'est pas douteux, et peut même être relativement très important.

Chez ces trois chiens pourtant, dont le pancréas était ainsi gorgé d'insuline, la courbe d'hyperglycémie revêtit une allure diabétique, comme on peut le voir sur la figure 1 relative à l'un d'eux. Le paradoxe paraît évident.

Les choses s'expliquent cependant aisément, si l'on remarque que les courbes d'hyperglycémie observées dans le jeûne diffèrent en réalité des courbes obtenues dans le diabète pancréatique en ce que, contrairement à ce qui se passe ordinairement dans ce dernier cas (fig. 4), le retour du taux du sucre sanguin à son niveau initial, une fois la descente amorcée, se fait d'une façon prompte, comme cela se produit normalement. Les angles de chute de la glycémie, après la phase hyperglycémique, angles dont la grandeur est proportionnelle à la vitesse de cette chute [Saric (52)], restent en effet sans changement appréciable après le jeûne. Chez un chien, ils furent de 54° après la période d'inanition contre 34° avant celle-ci ; chez un autre, respectivement de 36 et 41°. L'allure de la phase descendante de la courbe ne saurait être influencée ici, comme dans certains cas de diabète, par la déperdition rénale du glucose circulant, car la glycosurie reste minime dans ce cas, le degré d'hyperglycémie étant naturellement modéré. L'allure de cette phase est plus vraisemblablement en rapport, comme chez le sujet normal, avec une brusque décharge d'insuline endogène, qui se produit par conséquent chez l'individu jeûneur avec la même vivacité que chez ce dernier. Mais, à l'inverse de ce qui se produit chez les sujets antérieurement bien nourris, la décharge d'insuline se fait ici à retardement.

Tout se passe comme si, pour provoquer le déversement d'hormone dans le sang, il fallait, après le jeûne, une excitation hyperglycémique plus grande et plus prolongée. Ce qui

CHIENS	NORMAUX Moyenne de 5 chiens.	JEUNEURS T.	17	18
Durée du jeûne	12 heures.	4 jours.	16 jours.	43 jours.
Quantité absolue d'insuline (en unités)	6,57	10,80	10,70	10.
Quantité d'insuline par kilog. de pancréas (en unités)	165.	455.	300.	474.
Quantité d'insuline par kilog. de chien (en unités)	0,318	0,660	0,569	0,833



Courbe de tolérance au glucose obtenue chez un chien, neuf jours après pancréatectomie totale (fig. 4).

est devenu relativement inerte dans cet état, pour employer l'expression de Robertson (46), ce n'est pas la formation, comme le pensait cet auteur, ce n'est pas la sécrétion de l'insuline, mais le mécanisme d'exportation de celle-ci, du moins dans son déclenchement. N'étant plus soumise aux excitations naturelles, produites à plusieurs reprises, dans le nychtémère, par les vagues d'hyperglycémie alimentaire, la sensibilité excrétrice du système insulaire s'émousse, ce qui montre bien que si la fonction ne crée pas l'organe, comme on a voulu le prétendre en un temps, elle en entretient du moins le fonctionnement.

Au reste, il est vraisemblable que le pancréas n'est pas le seul à subir ce manque d'entraînement produit par l'inanition. Goldblatt (8), Danns et Chambers (31) ont constaté que, lorsque l'on administre de l'insuline en même temps que du glucose à des sujets en état de jeûne, le quotient respiratoire non protéinique s'élève sans doute, à l'inverse de ce qu'il fait quand on donne le glucose seul, mais il monte cependant moins que chez des sujets antérieurement bien nourris. L'étude du quotient respiratoire faite par ces auteurs n'a pas été effectuée au delà des trois à quatre heures qui ont suivi l'absorption du sucre. Cela suffit normalement. Mais il n'en est peut-être pas de même dans le jeûne ; et il est possible que des recherches plus prolongées aient montré qu'il s'agissait d'un simple retard dans les oxydations plutôt que d'un déficit absolu. Il n'en reste pas moins que les processus d'utilisation du glucose dans les tissus ne présentent pas la même sensibilité à l'action stimulante de l'hormone pancréatique chez les sujets en état d'inanition que ceux qui sont convenablement alimentés.

Si l'on pratique d'ailleurs, comme l'ont fait E. Aubertin et Castagnou (48), une épreuve de Radoslaw-Sendrail chez des animaux soumis à un jeûne prolongé, on constate qu'il faut plus de temps qu'à l'état normal pour que le taux d'hypoglycémie maxima soit atteint, bien que la valeur de la chute maxima ne soit pas modifiée (fig. 2 et 3). De toute évidence, les processus d'assimilation du glucose sont activés moins vite que normalement par l'insuline, comme s'ils opposaient à l'action de celle-ci un certain degré de résistance.

A la lumière de ces exemples, il est permis d'envisager d'ailleurs la nutrition tout entière comme un complexe de réactions dans le déclenchement desquelles l'habitude entre pour une part, assurant notamment, par entraînement, à l'excitabilité des diverses fonctions, un certain degré de sensibilité, en dépit duquel elles n'entrent plus en jeu qu'avec plus ou moins d'inertie.

III. — Déductions pratiques.

Ainsi le diabète du jeûne nous paraît être le résultat d'un défaut d'entraînement du processus d'exportation de l'insuline dans le sang et sans doute aussi d'autres processus intervenant dans la nutrition des glucides, et plus spécialement dans l'utilisation de ceux-ci par les tissus. Indépendamment de son grand

intérêt biologique, cette notion donne lieu à des applications pratiques non négligeables.

Il est clair, tout d'abord, que l'on ne doit explorer le métabolisme des sucres en clinique que chez des sujets préalablement soumis à des régimes non restrictifs au point de vue des hydrates de carbone. Sans doute faut-il ne mettre en œuvre les épreuves de tolérance aux glucides ou à l'insuline, la recherche de l'effet Staub, l'étude de la différence capillaro-veineuse qu'en partant de la glycémie basale, étudiée à jeun, en dehors d'une phase digestive. Mais la période d'inanition ne doit pas dépasser douze à seize heures (Goldblatt), si l'on veut éviter les causes d'erreur inhérentes à la production d'un diabète du jeûne.

Il faut également éviter de prendre pour un diabétique véritable le sujet qui, soumis à une cure de restriction glucidique pour une raison quelconque, présente ensuite de la glycosurie alimentaire dès qu'il revient à une alimentation ordinaire. On serait tenté de remettre le patient au jeûne hydrocarboné, ce qui créerait un cercle vicieux. Malmros a ainsi rapporté l'histoire d'un homme qui suivit un régime antidiabétique pendant trente et un ans, parce que, dès qu'on cessait le régime, une glycosurie apparaissait le jour même. Il a suffi en réalité de poursuivre l'alimentation mixte pour voir celle-ci disparaître.

Étant donné les troubles apportés dans la glycorégulation par l'inanition ou la restriction hydrocarbonée, il peut paraître paradoxal de prescrire des cures de jeûne chez les diabétiques. L'effet cétogène du jeûne rend également surprenante l'action de ces cures sur l'acidocétose des diabétiques consomptifs. Dans un cas comme dans l'autre, cependant, la contradiction est plus apparente que réelle. Nous ne saurions nous occuper ici de la question des cétoses du jeûne, qui nécessiterait par elle-même un long article. Mais, pour nous borner à celle de la glycosurie proprement dite, il n'est pas douteux que la diète hydrique ou les régimes sans glucides puissent bien souvent non seulement faire disparaître la glycosurie et abaisser la glycémie des diabétiques, ce qui se conçoit puisqu'on diminue les apports en glucides, mais encore accroître pour quelque temps leur tolérance pour ces substances.

Pour comprendre la raison de ce phénomène, il faut se rappeler les expériences d'Allen (53). Cet auteur a montré que, chez les chiens partiellement dépancréatés, la surcharge des humeurs en glucides entraîne la dégénérescence des îlots dans le fragment de pancréas restant et conduit à un diabète, qui ne cède plus, même si on réduit ultérieurement l'alimentation. Verzar et Kuthy (54) ont fait des constatations du même ordre chez des chiens ayant le pancréas intact. Ainsi, l'hyperglycémie peut, selon son degré et sa durée, épuiser le système insulaire ou simplement l'entretenir dans son fonctionnement. Dans le diabète, la cure de jeûne, en faisant cesser momentanément le surmenage du pancréas, peut lui redonner pour un temps un regain de puissance. Mais cette cure ne saurait être prolongée trop longtemps sans faire courir le risque inverse de produire une véritable inertie de la glande. On sait d'ailleurs qu'après avoir fait diminuer la cétose du diabète, la restriction trop prolongée des glucides peut faire apparaître ensuite celle du jeûne, et que des accidents graves ont pu être ainsi signalés.

L'accord n'est pas fait sur la nécessité de combattre aussi exactement que possible l'hyperglycémie des diabétiques, bien que l'insuline puisse donner aujourd'hui la possibilité de le faire. Certains auteurs pensent que, du moment que les malades ont bon état général, il importe peu qu'ils charrient dans leur sang un excès de sucre et qu'ils en éliminent le trop-plein par les urines. L'histoire du diabète du jeûne montrant la nécessité d'entretenir le fonctionnement du pancréas semble fournir un argument à l'appui de cette conception. Tel n'est pas cependant notre avis.

Il ne nous paraît pas tout d'abord sans inconvénient de contrôler aussi incomplètement le trouble fondamental de la nutrition, du point de vue des multiples complications qui sont inhérentes à tous les diabètes, qu'ils soient florides ou consomptifs. Et, d'autre part, s'il est bon d'entretenir le fonctionnement des îlots, il faut aussi éviter de les surmener, comme nous venons de le voir. « A ne pas se préoccuper, dans le traitement du diabète, de la glycémie, qui peut rester fort élevée, on court le risque de fatiguer le système langerhansien et de l'épuiser sans recours. En ajustant au mieux le traitement pour rétablir la glycémie à la normale, on ne s'expose pas au contraire à cet inconvénient, disait l'un

de nous, récemment, dans son rapport au IXe Congrès de pédiatrie, sur le traitement du diabète infantile par l'insuline (55). Et comme, en réalité, en agissant ainsi, on n'arrive jamais à supprimer complètement les vagues d'hyperglycémie nychtémérales, mais seulement à les amortir, on ne risque pas non plus de mettre le pancréas en sommeil. L'essentiel est que les élévations du taux du sucre sanguin soient transitoires et modérées : l'imperfection de notre dosage nous garantit contre les excès de sa régulation. »

Bibliographie.

1. HOFMEISTER, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, t. XXVI, p. 355, 1889.
2. HOPPE SEYLER, Cité par *Staub, Zeitsch. f. Klin. med.*, t. XCIII, p. 89, 1922.
3. RIETCHEL, *Monatsch. f. Kinderheilk*, t. VII, p. 100, 1908.
4. SOUTHWOOD, *Médical J. of Australia*, t. X, p. 460, 1923.
5. BANG, *Der Blutzucker*, Wiesbaden, 1913.
6. GUNNAR BOES, *Biochem. Zeitsch.*, t. LVIII, p. 106, 1914.
7. DU VIGNEAUD et KARR, *J. of Biological Chemistry*, t. LXVI, p. 281, 1925.
8. GOLDBLATT, *Biochemical Journal*, t. XIX, p. 948, 1925.
9. GOLDBLATT et ELLIS, *Biochemical Journal*, t. XXVI, p. 991, 1932.
10. C. CORI et G. CORI, *J. of Biological Chemistry*, t. LXXII, p. 615, 1927.
11. BARBOUR, CHAIKOFF, MAC LEOD et ORR, *Amer. J. of Physiol.*, t. LXXX, p. 243, 1927.
12. HINES, BOYD et LEESSE, *Americ. J. Physiol.*, t. LXXXVIII, p. 240, 1929.
13. RATHERY et Mlle LAURENT, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CVII, p. 776 et 778, 1931.
14. AUBERTIN, LACOSTE, SARIC et CASTAGNOU, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CXX, p. 1107, 1935.
15. JAKOVLEV, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CXVIII, p. 654 et 784, 1935.
16. BERGMARK, *Scandin. Arch. f. Physiol.*, t. XXXII, 1915.
17. LINDBERG, *Zeitsch. f. Kinderheilk*, t. XV, 1918.
18. STAUB, *Zeitsch. f. Klin. mediz.*, t. XCIII, p. 89, 1922.
19. TRAUGOTT, *Klin. Wochens.*, t. I, p. 892, 1922.
20. ADLESBERG et PORGES, *Klin. Wochens.*, no 5, p. 1451, 1926.
21. SWEENEY, *Arch. Int. med.*, t. XL, p. 818, 1927.
22. HIRSCH, *Biochem. Zeitsch.*, t. CLXXXIX, p. 451, 1927.
23. MALMROS, *Acta med. Scandin. supplément*, t. XXVII, Lund. 1928.
24. HEINBECKER, *Journ. of Biol. Chemistry*, t. LXXX, déc. 1928.
25. TOLSTOI, *J. Biol. Chem.*, t. LXXXIII, p. 747, 1929.
26. CHABANIER, LOBO-ONELL et LELU, *Presse médicale*, t. XXXIX, p. 1133, 29 juillet 1931.
27. IKEJIRI, *Nagasaki Igakkwaï Zassi*, t. II, p. 1173, 1933.
28. KAGEURA, *J. Biochem.* t. I. p. 333 et 389, 1922.
29. GREENWALD, GROSS et SAMET, *J. Biol. Chem.*, t. LXII, p. 401, 1924-25.
30. MAC KAY, BERGMANN et BARNES, *Amer. J. of Physiol.*, t. CXII, p. 590, 1930.
31. DANNS et CHAMBERS, *Journ. of Biolog. Chemistry*, t. LXXXIX, p. 675, 1930 ; t. XCV, p. 413, 1932 ; t. C, p. 493, 1933.
32. LUSK, *The elements of the science of nutrition, Philadelphia and London*, 4th edition, 1928.
33. ELIAS, *Biochem. Zeitsch.*, no 48, p. 120, 1913.
34. ELIAS et KOLB, *Biochem. Zeitsch.*, t. LII, p. 331, 1913.
35. HALDANE, Cité par Morhardt, *Presse médicale*, t. XXXVII, p. 604, 1929.
36. SEVRINGHAUS, *Wisconsin med. J.*, t. XXVI, p. 208, 1927.
37. BARRENSCHEN, *Biochem. Zeitschrift*, t. LVIII, p. 277, 1914.
38. EISNER, *Zeitsch. f. Exper. med.*, t. LII, p. 214, 1926.
39. JUNKERSDORF et MISCHNAT, *Arch. f. ges. Physiol.*, t. CCXXIV, p. 151, 1930.
40. SCHENCK, *Arch. f. ges. Physiol.*, t. CCII, p. 315, 1924.
41. JOHANSSON *Skand. Arch. Physiol.*, t. XXI, p. 1, 1909.
42. BENEDICT, *Carnegie Institute of Washington Pub.*, no 203, p. 328, 1915.
43. SOSKIN et MIRSKY, *Amer. J. of Physiol.*, t. CXIV, p. 106, 1935.
44. DARNAUD, L'équilibre glycémique (*Thèse Toulouse*, 1935, Baillière, éditeur, Paris, 1936).
45. LA BARRE, Diabète et insulinémie (Paris, Masson, 1933).
46. ROBERTSON, *Medical J. of Australia*, t. X, p. 466, 1923.
47. SOSKIN et ALLWEISS, *Amer. J. of Physiol.*, t. CX, p. 4, 1934.
48. CASTAGNOU, Action hypoglycémiante de l'insuline chez le chien dans divers états pathologiques (*Thèse de médecine*, Bordeaux, 1936).
49. TRINQUIER, Étude de l'hypoglycémie produite par l'insuline administrée par voies diverses chez le chien normal, en état de veille ou anesthésié au chloralose, ainsi que chez le chien néphrectomisé ou urétérotomisé (*Thèse de médecine*, Bordeaux, 1932).
50. RATHERY, KOURILSKY et Mlle GIBERT, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CIII, p. 378, 1930.
51. RATHERY et KOURILSKY, *Ann. physiol.*, t. VI, p. 73, 1930.
52. SARIC, L'exploration fonctionnelle du pancréas interne (*Thèse de médecine*, Bordeaux, 1936).
53. ALLEN, *Journ. of Med. Research.*, t. I., p. 5 et 75, 1922.
54. VERZAR et KUTHY, *Pflüger's Arch.*, t. CCXXV, 1930.
55. E. AUBERTIN, Le traitement du diabète infantile par l'insuline (*Rapport au IXe Congrès des pédiatres de langue française*, Bordeaux, 1936).

QUELQUES RÉFLEXIONS SUR LA GASTRECTOMIE DANS L'ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL

PAR

Alain MOUCHET
Prosecteur à la Faculté de médecine de Paris.

La gastrectomie pour ulcère gastro-duodénal est, à l'heure actuelle, une intervention courante. Aussi disposons-nous dès maintenant de tous les éléments nécessaires pour juger sa valeur, apprécier ses avantages et ses inconvénients, discuter de sa technique. Tant en France qu'à l'étranger, les chirurgiens ont apporté à la tribune leurs statistiques, leurs tactiques opératoires, leurs résultats. Nous croyons légitime d'exposer ici quelques réflexions suggérées par l'expérience et par la lecture de travaux récents.

Éliminant la question des indications opératoires dans l'ulcère de l'estomac, nous ne discuterons que certains points portant sur l'*anesthésie*, la *technique* et enfin le *fonctionnement de l'estomac opéré*.

Le premier problème, celui de l'*anesthésie*, pouvait paraître résolu. On sait depuis longtemps la fréquence et la gravité des complications pulmonaires après les interventions sur l'estomac. Alors qu'en chirurgie générale les complications pulmonaires ne dépassent guère 3 à 4 p. 100, elles atteignent 17 à 18 p. 100 en chirurgie abdominale.

Le premier des facteurs incriminés, celui qui a été le plus souvent invoqué, c'est l'*anesthésie*. L'anesthésie générale entraînant une hypersécrétion des voies respiratoires supérieures, une disparition du réflexe tussigène, a été tenue pour responsable des broncho-pneumonies post-opératoires. On a cru supprimer ce facteur en utilisant l'anesthésie locale. Dès 1916, Reinhard notait que 150 laparotomies à l'anesthésie générale lui avaient donné une mortalité de 13,8 p. 100, alors que, sur 150 laparotomies faites à la locale, il n'avait eu à enregistrer aucune mort. Finsterer, Judine, Grégoire constataient une baisse importante (20 à 25 p. 100) des complications pulmonaires après anesthésie loco-régionale. Mais rapidement, comme le dit Herz, « les illusions du début allaient céder ». Nombreux étaient les chirurgiens qui montraient, chiffres en main, que la suppression de l'anesthésie générale n'influence pas d'une façon nette le nombre des complications pulmonaires. (Kummer, Delore, de Quervain, von Haberer, Cutler, Mikulicz, etc...)

Dans son importante statistique, Henschen trouve 13 p. 100 de complications pulmonaires après anesthésie générale, 18,5 p. 100 après rachianesthésie, 18,9 p. 100 après anesthésie locale.

Tout récemment, enfin, Sénèque pouvait dire que « la perfection des sutures, le soin de l'hémostase, la minutie opératoire comptaient beaucoup plus dans ses résultats que le mode d'anesthésie ». Sur ses 93 dernières gastrectomies, il relevait 20 anesthésies locales contre 73 anesthésies générales.

Ainsi une cause, qui paraissait entendue, était remise en discussion. Ceci prouvait qu'à côté du mode d'anesthésie d'autres facteurs intervenaient dans l'apparition des complications pulmonaires.

Sans nous attarder sur certains éléments bien connus (âge, état général, sexe, conditions extérieures, infections rhino-pharyngées), il faut souligner l'intérêt de certains facteurs généraux : c'est ainsi qu'on a voulu expliquer les phénomènes pulmonaires post-opératoires par une toxicose liée à la désintégration des albumines. Pierre Duval et Binet admettent que l'hyperpolypeptidémie post-opératoire, agissant par un mécanisme voisin de l'allergie, détermine des lésions pulmonaires d'infarctus d'atélectasie ou d'apoplexie : des recherches expérimentales ont fortement étayé cette hypothèse. L'hyperpolypeptidémie agirait peut-être aussi par une action irritative, puisqu'on sait le rôle du poumon dans la digestion des albumines.

A ces facteurs généraux viennent s'ajouter des facteurs locaux : élévation diaphragmatique, diminution de la respiration abdominale entraînant une réduction de la capacité vitale du poumon, et surtout ce serait, pour beaucoup d'auteurs, l'intervention sur le viscère lui-même qui serait la cause majeure des complications pulmonaires post-opératoires. L'accord, d'ailleurs, est loin d'être réalisé : pour les uns, il s'agirait d'embolies aseptiques (Mayo, de Quervain, Bottin) ; pour d'autres, d'embolies septiques. Lambret et Razemon pensent que les microbes constituant la flore de l'ulcère diffusent, par voie lymphatique, jusqu'au poumon.

Il est possible que toutes ces hypothèses contiennent une part de vérité : mais, à dire vrai, la preuve manque. Elles engagent le chirurgien, et c'est déjà un point capital, à préparer son malade avant l'intervention, à éviter au cours même de l'opération toute manœuvre brutale sur l'estomac et ses mésos, à soigner son hémostase, à veiller au fonctionnement respiratoire de son opéré.

Mais il semble qu'on puisse aller plus loin : la possibilité d'une intervention du système nerveux, dans la genèse des complications pulmo-

naires, ouvre de nouvelles perspectives d'ordre pathogénique et technique.

Hertz, dans un travail très documenté (1), a souligné le rôle du vague dans les complications pulmonaires après les interventions gastriques. Il montre que ni les facteurs généraux, le mode d'anesthésie ou la variété de l'anesthésique, les conditions extérieures, ou celles propres à l'opéré, ou l'atélectasie pulmonaire — ni les facteurs locaux, plaie pariétale ou mobilisation microbienne — ni l'infection descendante ne permettent d'expliquer le pourcentage si élevé des complications pulmonaires.

C'est en se rappelant que l'excitation du nerf pneumogastrique détermine physiologiquement des troubles broncho-pulmonaires importants (accélération du rythme, broncho-constriction et broncho-sécrétion, vaso-dilatation pulmonaire) que l'on peut saisir le mécanisme des troubles observés après gastrectomie.

Expérimentalement, Hertz démontre que la novocaïnisation systématique de la région du cardia et de la faux de la coronaire supprime le réflexe vagal, facteur pathogénique essentiel.

Ces données comportent une sanction thérapeutique : pour assurer la prophylaxie des complications pulmonaires, il faut, à côté de la désinfection des voies respiratoires supérieures, supprimer les réflexes gastro-pulmonaires, précaution essentielle.

On y arrivera 1° par la discrétion des manœuvres opératoires, réduisant au minimum le traumatisme opératoire ; 2° par la novocaïnisation prophylactique. Ce blocage du vague sera réalisé dès l'ouverture du péritoine, avant toute manœuvre opératoire. Sans aucune traction sur l'estomac, en s'aidant d'écarteurs ou de valves judicieusement placés, le chirurgien devra infiltrer largement à la novocaïne la région du cardia et la partie haute de la petite courbure.

Que l'on ait recours à l'anesthésie locale ou que l'on préfère l'anesthésie générale, on devra de toute façon *bloquer les réflexes vagaux, d'emblée, au cours des gastrectomies.*

Le second problème que nous allons envisager maintenant est un problème technique.

Laissant délibérément de côté certains points de la question : étendue de la résection, mode d'anastomose, matériel de suture, nous ne discuterons que des procédés aptes à faciliter certaines gastrectomies rendues difficiles par le siège même de l'ulcère, qu'il s'agisse d'un ulcère duodénal loin du pylore ou d'un ulcère haut situé de la petite courbure.

Tous les chirurgiens rompus à la pratique de la gastrectomie se sont trouvés parfois, au cours d'interventions pour ulcère du duodénum, aux prises avec des difficultés considérables. Si l'ulcère est situé très à droite, près du *genu superius*, la libération du duodénum est souvent très pénible. Et pourtant il faut, pour pouvoir fermer correctement le bout duodénal, avoir suffisamment d'étoffe et pouvoir réaliser plusieurs plans de sutures ou d'enfouissement. Quel que soit le procédé de fermeture utilisé, et ils sont nombreux (écrasement et ligature en masse, puis enfouissement en bourse, comme le fait Finsterer — écrasement et surjet séro-séreux d'enfouissement par-dessus l'écraseur à la Mayo — procédés de Martel, de Cunéo — suture à points inversants — suture bord à bord, etc..., sans oublier les appareils plus ou moins compliqués du type Donati ou von Petz) — quel que soit, disons-nous, le procédé de fermeture utilisé, ce qui compte c'est la *perfection des sutures.* Or l'exécution de ce temps opératoire se présente maintes fois dans ces conditions défavorables.

Aussi ne faut-il pas s'obstiner, et nous croyons judicieux de faire, lorsque l'ulcère duodénal postérieur est inclivable, c'est-à-dire pénétrant, une « duodénotomie exploratrice », afin de voir si la libération duodénale est possible ou si l'on devra se résoudre à une gastrectomie pour exclusion. Cette manœuvre, recommandée par Toupet, permettra d'éviter une libération difficile et périlleuse.

En somme, dans la gastro-duodénectomie, le point essentiel, c'est d'obtenir en aval de l'ulcère l'étoffe nécessaire pour bien fermer le moignon. Ce temps de libération peut être facilité par certains artifices. On a recommandé — et certains chirurgiens la pratiquent dans ces cas — la gastrectomie de gauche à droite, avec section première de l'estomac : mais alors l'anastomose gastro-jéjunale n'est pas exempte de difficultés, surtout lorsque le sujet est gras, l'estomac peu extériorisable, la résection étendue.

La technique la plus élégante consiste, à notre avis, à utiliser le procédé dit de « gastrectomie par hémisection », parfaitement décrit dans le travail de Masson (2), élève de Toupet. On sectionne d'abord verticalement la partie facilement accessible de l'estomac pour réséquer ensuite successivement de gauche à droite le segment pyloro-duodénal, et de droite à gauche le segment corporéal. C'est l'application rationnelle de la tactique chirurgicale qui consiste, dans l'exérèse d'un organe, à commencer par la partie la plus mobile pour aborder plus aisément les

(1) SIMON HERTZ, *Thèse de Paris*, 1937.

(2) PIERRE MASSON, Gastrectomie par hémisection (*Thèse de Paris*, 1934).

zones fixes, sources des difficultés. La gastrectomie par hémisection associe les avantages des deux méthodes usuelles de gastrectomie (droite à gauche et gauche à droite), en éliminant du même coup leurs inconvénients.

Dans les ulcères haut situés de la petite courbure, les difficultés d'exérèse sont parfois considérables. Les techniques de Pauchet (« résection en gouttière ») et de Judine s'avèrent moins satisfaisantes que le procédé de Toupet (1), dont les trois points caractéristiques sont : 1° la gastrotomie préalable qui, fixant la limite supérieure de l'ulcère, permet une résection minima de l'estomac ; 2° la section gastrique au ras de l'ulcère, emportant l'excavation ulcéreuse, mais laissant le tissu calleux sus-jacent dont la faculté d'accolement est suffisante ; 3° la suture inversante à points séparés reconstituant la petite courbure de haut en bas : chaque point est noué à l'intérieur de la lumière gastrique et accole d'emblée les tranches de section par leurs faces péritonéales. Lorsque la petite courbure est reconstituée, la gastrectomie s'effectue aisément : l'estomac tracteur est rabattu vers la gauche et permet une anastomose gastro-jéjunale facile, du type Polya.

Le dernier point qui nous reste à envisager concerne les résultats de la gastrectomie. Le fonctionnement moteur et sécrétoire du moignon gastrique a fait l'objet de nombreuses études fort intéressantes pour la plupart : nous n'en parlerons pas. Mais, ce qui est moins connu, surtout en France, c'est le retentissement de la gastrectomie sur le sang.

On sait qu'après gastrectomie totale s'observent des modifications sanguines. Expérimentalement, Ivy, Morgan et Farrel, en 1931, signalent la possibilité d'anémies après gastrectomie. En 1933, Aron et Bauer démontrent que la gastrectomie totale, chez le chien, provoque une diminution rapide de l'hémoglobine : en deux semaines, une anémie hypochrome très intense se trouve réalisée.

Fasiani et Chiatellino (2), rassemblant 29 cas de gastrectomies totales chez l'homme, notent 12 anémies graves, du type pernicieux.

Il était donc du plus haut intérêt de voir si, dans les résections gastriques partielles mais étendues que l'on a coutume de pratiquer dans la chirurgie de l'ulcère, il fallait craindre l'apparition d'anémies hypochromes.

Avouons tout de suite que les observations publiées sont difficiles à interpréter : d'une part, parce que l'étendue de la résection gastrique est approximativement évaluée ; d'autre part, parce que le cadre des anémies hypochromes a des limites peu précises.

En prenant comme critère d'anémie hypochrome la valeur globulaire de 0,70, Gorse (3) cite les pourcentages suivants ; Fasiani et Chiatellino : sur 52 opérés : 15 cas d'anémie hypocrome grave, 44 p. 100 d'anémie modérée. Rieder : un tiers de cas avec anémie. Gordon Taylor : 39 p. 100 d'anémies graves. Morley et Roberts : 12 anémies hypochromes sur 21 opérés.

Récemment, Merklen, Israël et Frœhlich (4), étudiant le sang de 28 opérés de Leriche, constatent 10 anémies peu accusées et 10 états hypochromes. Mais ils font remarquer que les chiffres obtenus chez leurs malades se comptent souvent chez des non opérés et que plusieurs répondent à des taux d'hypochromie couramment notés chez des individus normaux. A leur avis, « on n'a pas, sauf exceptions, à faire entrer dans les décisions opératoires les conséquences sanguines de la résection gastrique ».

Cette note optimiste nous semble correspondre à la réalité. Ne voyons-nous pas des chirurgiens dont l'autorité en la matière est incontestée venir nous apporter des arguments décisifs : Finsterer, sur l'ensemble de ses gastrectomies, n'a observé que *2 cas* d'anémie dont l'un d'ailleurs est douteux, le malade présentant déjà avant l'opération une anémie importante. « Si des anémies secondaires devaient apparaître, dit Finsterer, en plus grand nombre après les résections étendues, nous devrions limiter les grandes résections, mais nous risquerions de voir augmenter les ulcères peptiques du jejunum par suite des résections trop réduites. Comme l'anémie secondaire peut facilement être guérie aujourd'hui, grâce à une thérapeutique appropriée, mais que l'opération radicale d'un ulcère peptique du jejunum, après résection, appartient aux interventions techniquement les plus difficiles et, par conséquent, dangereuses, je pense que, provisoirement, nous n'avons pas le droit et, à plus forte raison, on ne peut pas nous contraindre à renoncer à pratiquer la grande résection des deux tiers, dans l'intérêt du malade, et de recourir à nouveau à la résection de l'autre. »

Nous ne pouvons que nous associer à ces conclusions pleines de sagesse, étant donné la rareté des anémies consécutives aux gastrectomies.

(1) Théophile Gibert, Contribution à la technique de la gastrectomie dans les ulcus haut situés de la petite courbure (*Thèse de Paris*, 1937).

(2) Fasiani et Chiatellino, *Presse médicale*, 26 déc. 1934, p. 2080.

(3) J. Gorse, *Thèse de Paris*, 1936, n° 338.

(4) Merklen, Israel et Frœhlich, *Presse médicale*, 1er juillet 1936, p. 1066.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Les métastases du cancer du col.

Si les métastases du cancer du corps sont bien connues depuis longtemps, celles du cancer du col n'ont fait l'objet jusqu'à présent que de peu d'études d'ensemble. ÉTIENNE CURTILLET (*Revue française de gynécologie et d'obstétrique*, avril 1937, p. 297-306) résume le rapport qu'il a présenté au VI[e] Congrès français de gynécologie (Toulouse, mai 1937).

Si, dans l'ensemble, les chirurgiens considèrent ces métastases comme rares ou même exceptionnelles, les anatomopathologistes montrent que cette impression ne correspond pas aux résultats des autopsies faites systématiquement : en réalité 50 à 70 p. 100 des cancéreuses présentent des noyaux secondaires développés en discontinuité certaine avec la tumeur principale.

On a pu croire, il y a quelques années, que l'essaimage du cancer à distance était plus fréquent depuis le traitement radiumthérapique : en réalité, on a démontré que les rayons et la chirurgie offraient le même pourcentage de cette complication.

Parmi les localisations, on note au premier plan l'envahissement des ganglions éloignés (aortiques, médiastinaux, sus-claviculaires) puis les métastases proprement dites, viscérales avec d'abord le foie et le poumon — la multiplicité des atteintes est spécialement remarquable.

Cliniquement, un très petit nombre seulement de métastases seront reconnues : adénopathies accessibles, tumeurs de la peau ou des os superficiels, tumeurs cérébrales développées en dehors des zones muettes. Les atteintes osseuses sont plus fréquemment décelées actuellement par la radiographie systématique en cas de douleurs sacropelviennes : on trouve ainsi de nombreux cas de cancers lombaires autrefois passés inaperçus.

Dans l'ensemble, la moitié des métastases surviennent dans les six premiers mois qui font suite au traitement. Au delà de quatre ans, elles deviennent exceptionnelles.

Le traitement ne peut guère entraîner de guérisons vraies, mais il permet des améliorations et un soulagement très appréciables.

Ét. BERNARD.

Études de physio-pathologie surrénale : le traitement de la maladie d'Addison par le sel marin.

G. MARANON, J.-A. COLLAZO et J. BARBUDO (*Anales de Medicina*, t. IV, n° 6-7 juin 1935), tenant compte de l'inefficacité de l'opothérapie corticosurrénale d'une part, de l'abaissement du taux du chlore et du sodium sanguins après ablation ou lésion des surrénales, d'autre part, ont fait l'essai de l'injection intraveineuse de sel à des doses de 2 à 10 grammes de chlorure de sodium par jour.

Ils ont obtenu, sur 14 cas de maladies d'Addison ainsi traitées, des améliorations notables, supérieures à celles qu'on peut obtenir par les autres médications, notamment la médication cortico-surrénale intensive.

Ils n'ont observé qu'exceptionnellement des désordres digestifs ou de légers œdèmes.

M. DÉROT.

Extraction et pharmacologie du complexe vitaminique B.

JOSÉ-L. VELARDE F. (*La Cronica Medica*, 53[e] année, n° 879, p. 321, sept. 1936, Lima-Pérou) rapporte, sur ce sujet, une série d'expériences personnelles dont il tire les conclusions suivantes :

La vitamine B est un complexe dans lequel on peut distinguer 3 éléments. Le premier de ces éléments, ou facteur antinévritique de Ejkmann, est thermolabile et alcalinolabile, il est actif vis-à-vis de la polynévrite des oiseaux. Le deuxième facteur, ou facteur antipellagreux de Goldberger, est thermostable et alcalinostable, il est l'agent curateur de la pellagre. Le troisième facteur, ou facteur bios de Wildiers, thermostable et alcalinostable, agit sur la croissance de la levure de bière.

Le complexe vitaminique B, sous ses deux formes de préparation, alcoolique et hydro-alcoolique, a la même action vis-à-vis des affections dues à sa carence. Cette action croît en raison directe de sa concentration.

La concentration des extraits alcooliques et hydroalcooliques ne peut être effectuée que dans le vide, faute de quoi B devient inactif. La concentration au bain-marie à 60° au contact de l'air donne de mauvais résultats. La vitamine B résiste à 100° dans le vide. La dose de B nécessaire à un pigeon de 200 à 240 grammes est de 4 à 5 gouttes, représentant 10 à 15 centigrammes. Cette dose guérit la polynévrite en vingt-quatre heures.

M. DÉROT.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — IMPRIMERIE CRÉTÉ, CORBEIL.

LA CULTURE DES VISCÈRES DANS L'APPAREIL DE LINDBERGH (1)

PAR

Alexis CARREL
(des laboratoires du Rockefeller Institute for medical research, New-York).

Cette méthode consiste à transplanter de façon aseptique un organe, ou une région anatomique, dans la pompe de Lindbergh, et à nourrir cet organe, ou cette région anatomique, à l'aide d'un liquide injecté dans l'artère principale. La culture des viscères n'est pas destinée à remplacer la culture des tissus. Son but est différent. La culture des tissus aborde les cellules en tant qu'unités indépendantes formant des colonies dans le milieu nutritif d'un flacon, à la façon des bactéries. Elle est spécifiquement adaptée à l'étude de la matière vivante à l'étage cellulaire de son organisation. La méthode que nous allons décrire s'adresse à un étage plus élevé de cette organisation. Elle a pour objet non pas les cellules, mais les associations cellulaires hétérogènes que nous appelons organes, en tant qu'unités constitutives du corps. Elle se propose d'élucider surtout l'influence des conditions physiques et de la composition chimique du liquide circulant dans les artères sur l'activité structurale et fonctionnelle de ces organes. Elle est donc essentiellement appropriée à l'étude des glandes endocrines.

La culture des organes a, parmi ses ancêtres, les anciennes techniques de la perfusion. C'est sans doute dans le laboratoire de Ludwig que la première circulation artificielle fut réalisée. En 1866, de Cyon réussit à maintenir les pulsations d'un cœur de grenouille pendant quarante-huit heures. Il employa plus tard la même méthode dans sa démonstration de la fabrication de l'urée par le foie. Brown-Séquard observa le rétablissement de certaines fonctions cérébrales par la perfusion de sang défibriné dans les vaisseaux d'une tête séparée du corps. Depuis cette époque, les organes furent perfusés par beaucoup de procédés différents. Mais aucun appareil ne permit jamais de maintenir en vie, au delà de quelques heures, une glande isolée du corps. Et encore la pullulation des microbes produisait-elle souvent une dégénérescence rapide des tissus. C'est seulement depuis 1935 que, grâce à l'appareil de Lindbergh, des viscères ont été maintenus en vie en dehors de l'organisme. Le principe de cet appareil a été expliqué par Lindbergh aux membres du Congrès international de cytologie pendant sa session de 1936, à Copenhague. Nous ne reviendrons donc pas sur cette description. La plupart des difficultés mécaniques de la perfusion ont été surmontées. Au cours de plus de 500 expériences et d'environ 70 000 heures de circulation artificielle, pas un seul accident ne s'est produit dans le fonctionnement des pompes elles-mêmes. La technique de la préparation des organes est semblable à celle décrite autrefois sous le nom de transplantation en masse des viscères. Elle consiste, par exemple, à enlever à la fois le rein, la vessie, l'uretère et un segment d'aorte ; ou bien la glande thyroïde, l'artère carotide primitive, les nerfs vague et sympathique, et le ganglion cervical supérieur. Elle permet d'éviter, dans une large mesure, quoique pas encore de façon complète, la production des embolies solides ou gazeuses, et les nécroses partielles qui en sont probablement la conséquence. L'infection par des bactéries ou des moisissures est empêchée par une combinaison de l'asepsie classique et des procédés antiseptiques élaborés pendant la guerre dans les laboratoires de l'Institut Rockefeller, à Compiègne. La pompe étant complètement isolée du reste de l'appareil par des filtres, tout organe qui y est placé aseptiquement reste indéfiniment stérile. On peut même enlever l'organe de la pompe, en prélever un fragment pour l'examen histologique, et le placer dans une autre pompe, sans danger d'infection. Le nombre des infections observées au cours de 500 expériences est inférieur à 1 p. 100.

Le poids du liquide circulant doit être environ 2 000 fois plus grand que celui de l'organe quand l'organe est appelé à demeurer dans la même pompe pendant une semaine. Nous employons généralement de 200 à 600 centimètres cubes de liquide nutritif. Le milieu gazeux se compose de 80 p. 100 d'oxygène, 3 ou 4 p. 100 d'acide carbonique et 17 p. 100 d'azote. C'est la teneur de ce mélange en acide carbonique qui règle la valeur du *p*H du milieu.

(1) Communication faite à la séance d'ouverture des *Journées médicales de Paris*, 26 juin 1937.

liquide. Ce liquide contient un peu de rouge phénol, dont le changement de couleur donne une idée approximative de l'activité métabolique de l'organe. Une glande thyroïde de 100 milligrammes environ, cultivée dans 225 centimètres cubes de liquide, au *p*H initial de 7,5, abaisse ce milieu en une semaine à un *p*H final de 7,3 à 7, suivant la nature du milieu. Les conditions mécaniques de la circulation sont réglables à volonté. Nous avons utilisé jusqu'à présent des variations du pouls de 60 à 140 par minute, de la pression maximum de 60 à 240 millimètres de mercure, de la pression du pouls de 60 à 10 millimètres de mercure environ. Le liquide circulant se compose de sérum plus ou moins dilué avec de la solution de Tyrode, de milieux artificiels contenant une petite quantité de sérum, d'un milieu nutritif préparé par L. Baker, qui ne contient pas de sérum, et enfin de sang complet hépariné dilué par trois volumes de solution de Tyrode. Grâce au volume considérable du milieu circulant, il est facile de déceler par l'analyse chimique les modifications que l'organe lui a fait subir, de comparer, par exemple, la teneur en urée du liquide nutritif et de l'urine, de mesurer la quantité de sucre consommé, etc. L'activité de la thyroïde a été suivie par Baker, par l'analyse de l'iode contenu dans le milieu avant et après la culture de la glande. C'est ainsi que, après la perfusion d'une glande thyroïde, on trouva, dans le précipité de globuline, 3,9 microgrammes d'iode, et, dans le filtrat du précipité, 6,2 microgrammes. La glande correspondante fut cultivée dans du sérum dilué contenant de l'hormone hypophysaire. On trouva seulement 4 microgrammes d'iode dans le précipité de globuline. Mais 13,2 microgrammes dans le filtrat.

Dans du sérum sanguin plus ou moins dilué, la glande thyroïde, la parathyroïde, l'ovaire, la trompe de Fallope, les capsules surrénales, les artères, les veines, le pancréas, la rate, les glandes lymphatiques, le ganglion cervical supérieur demeurent en vie pendant plusieurs jours et plusieurs semaines. Et peut-être beaucoup plus longtemps encore. La glande thyroïde peut même se passer entièrement de sérum sanguin. Comme ces liquides ne contiennent ni hémoglobine, ni globules rouges, les organes doivent se contenter de l'oxygène qui s'y trouve dissous. Les uns, tels que la glande thyroïde, la parathyroïde, les artères, l'ovaire, etc., restent normaux. D'autres, tels que la glande surrénale, le pancréas, la rate, les glandes lymphatiques, etc., se modifient plus ou moins. Enfin, le rein et le testicule dégénèrent complètement en quelques heures. Si on ajoute, à la solution de Tyrode, 25 p. 100 de sang complet hépariné, le rein maintient en partie, et parfois presque intégralement, sa structure pendant le même espace de temps. Mais, en l'absence d'une quantité suffisante de sérum, le taux de l'urée dans l'urine dépasse à peine deux fois le taux de l'urée dans le sang. Chaque organe a, sans doute, des exigences alimentaires spécifiques. Nous savons déjà, par les recherches de Parker, que des cultures pures de fibroblastes provenant de différents organes manifestent des aptitudes nutritives différentes. Il est évident aussi que le besoin d'oxygène varie d'un viscère à l'autre. Comme les globules rouges sont fragiles et d'un emploi difficile, et que l'hémoglobine en solution se transforme rapidement en méthémoglobine, Lindbergh a modifié son appareil afin que la quantité d'oxygène dissous dans le liquide puisse être augmentée. Suivant la composition chimique du milieu, on observe des modifications plus ou moins profondes dans le poids et la structure des organes. En moins d'une semaine, une thyroïde normale peut prendre l'aspect d'un goitre colloïde ou parenchymateux.

En somme, il est devenu possible non seulement de maintenir en vie des organes en dehors du corps, mais aussi d'observer la manifestation de leurs activités normales ou pathologiques sous l'influence du liquide circulant. Ainsi se trouve réalisée l'idée que le physiologiste français Le Gallois exprimait dans ses *Expériences sur le principe de la vie*, il y a plus d'un siècle. « Si l'on pouvoit suppléer au cœur par une sorte d'injection, et si en même temps on avoit... une provision de sang artériel, soit naturel, soit formé artificiellement... on parviendroit sans peine à entretenir la vie indéfiniment dans quelque tronçon que ce soit... » Aujourd'hui, l'appareil de Lindbergh apporte les ressources presque illimitées de la méthode de la culture des organes à l'étude de la pathologie et de la physiologie, en particulier des glandes à sécrétion interne.

LES PHÉNOMÈNES FLUXIONNAIRES

PAR

E. TECHOUEYRES

Directeur de l'École de médecine et de pharmacie de Reims.

La coutume et la mode sont des maîtresses exigeantes, aux caprices de qui chacun sacrifie, de bon ou mauvais gré. Elles disposent souverainement des habitudes et des mœurs dans les domaines les plus variés : vêtements, coiffure, alimentation, loisirs, expressions du langage et même tours de la pensée ; les théories scientifiques elles-mêmes sont soumises à leurs fantaisies et subissent l'engouement de la vogue ou le déclin et la mort qu'entraîne l'indifférence. Les conceptions médicales et leurs applications pratiques ne se distinguent pas à cet égard ; elles tournent aussi avec le vent, ce qui donne quelque crédit à cette réflexion humoristique qu'il faut se dépêcher d'utiliser un remède durant le temps qu'il guérit. En bref — et comme le disait Renouvier — l'humanité est soumise au vertige du conformisme.

Les esprits qui s'aventurent à penser en dehors des règles et qui osent se soustraire à l'entraînement universel sont souvent décriés et toujours considérés comme des frondeurs, des originaux, des subversifs, dont il faut réprimer les singularités, parce qu'elles troublent les habitudes du troupeau.

Et, cependant, ces derniers font œuvre utile en exprimant à contre-courant des opinions risquées dont l'allure paradoxale révèle une vérité naissante.

Lorsque Pasteur découvrit le rôle des infiniment petits, la médecine officielle eut un sursaut d'indignation. Les dogmes anciens étaient menacés, le savoir acquis s'effondrait ; car l'on se proposait de substituer aux principes établis des notions nouvelles exigeant la reconstruction d'un nouveau temple sur les ruines de l'ancien. On jugea ces présentations inacceptables et dangereuses. Et on le fit savoir, en termes verts, au novateur.

Mais les années passèrent ; les expériences multipliées imposèrent la vérité. Alors une vague de dévotion et d'engouement succéda à la colère et au désarroi premiers. Les faits s'accumulèrent pour prouver la réalité de l'infection, de ses modes de propagation, des lésions qu'elle entraîne et des moyens que promeut la nature pour atténuer ses méfaits. Et l'on s'appliqua à penser suivant le mode de l'infection microbienne avec le même entrain et la même ardeur déployés jadis pour penser sans lui et contre lui.

Or tout excès est dommageable. Les doctrines sont souvent trahies par ceux-là mêmes qui les embrassent, et l'on a dit, avec raison, que l'hérésie commence avec le premier disciple.

Pasteur avait montré que l'on devait introduire en biologie et en médecine un mode de pensée approprié aux faits nouveaux dont il révélait l'existence. Mais il n'avait jamais songé à supprimer et à détruire ce qui ne pouvait être atteint par ses découvertes. Ce fut l'œuvre des disciples de la onzième heure, de ceux que fascine et éblouit leur propre besogne et qui, demeurant prisonniers de la pensée qui les meut, ne savent pas conserver la liberté de jugement nécessaire aux appréciations supérieures. Ces croyants ne regardent jamais leur œuvre avec le sourire qui la détacherait des choses. Ils procèdent par adoration et anathème.

Et puis, le temps passe. Les pensées vieillissent. Les dogmes insuffisamment fondés s'effritent. Et, du milieu de leurs poussières, surgissent, blocs indestructibles, les fragments des constructions anciennes. Moïse et les tables de la Loi reparaissent au travers du Nouveau Testament ; les fables de l'antique mythologie se retrouvent sous des déguisements variés. *Multa renascentur quæ iam cecidere.*

C'est en adoptant cette attitude de respect à l'égard des anciennes doctrines que nous voudrions présenter quelques réflexions au sujet de certaines interprétations de la médecine hippocratique bannies des conceptions modernes et susceptibles d'être rappelées à l'existence pour une meilleure et plus saine compréhension des faits.

On classait jadis les « fluxions » parmi les phénomènes physiologiques élémentaires. Actuellement, ce terme est rayé du vocabulaire. A peine l'emploie-t-on à propos des engorgements de la gencive, dits fluxions dentaires, et à propos des inflammations pulmonaires et pleurales que les vieux médecins désignaient du nom de fluxion de poitrine ou, mieux, fluxion sur la poitrine.

Hippocrate, qui, parmi les observateurs, tient à tous égards le premier rang, définissait les fluxions : un mouvement intérieur qui aboutit au flux et à la congestion. Remarquons bien qu'il ne s'agit pas ici d'un état, mais d'un mouvement, d'un déplacement d'humeur ; l'accumulation de celle-ci en une région ou dans un organe réalise la congestion.

La contre-partie de cette conception se retrouve dans la notion connexe de dérivation, action thérapeutique qui a pour objet, d'après Galien, de détourner le flux vers les régions voisines, tandis que la révulsion s'efforce d'attirer les humeurs vers les points considérés comme contraires et opposés à ceux où s'est réalisée la fluxion.

Celle-ci n'est pas un mythe. Elle est déterminée par une vaso-dilatation locale réalisant hyperémie, exsudation humorale séreuse ou fibrineuse, œdème plus ou moins manifeste, hémorragie et souvent diapédèse leucocytaire ; en somme, engorgement provoquant souvent une tension locale et des douleurs.

Nous connaissons l'existence des fluxions en physiologie normale ; telles les fluxions menstruelles, qui correspondent à des congestions de la muqueuse utérine, et, mieux encore, les fluxions supplétives, au cas où l'hémorragie utérine ne peut, pour quelque raison, s'accomplir ; telles encore les fluxions mammaires provoquées par les sécrétions du corps jaune, soit durant les périodes menstruelles, soit au début et surtout au terme de la grossesse ; telles enfin les fluxions digestives déterminées par le contact des éléments sur les muqueuses gastrique et intestinale.

On connaît aussi des fluxions expérimentales. P. de Boissezon en a rapporté des exemples dans un intéressant travail sur les modifications histologiques observées dans quelques organes du lapin au cours de l'immunisation contre les hématies du mouton (1). Après injection de ces hématies dans la veine marginale de l'oreille du lapin, on observe, dans les vingt minutes qui suivent et, mieux encore, après trois heures, une congestion intense des poumons ; les vaisseaux pulmonaires sont bourrés de leucocytes éosinophiles, qui sont d'ailleurs déposés dans tout le parenchyme et forment souvent des nodules périvasculaires ; les cloisons interalvéolaires sont elles-mêmes légèrement épaissies. Mais on ne retrouve aucune hématie, car elles sont détruites dans les sinus de la rate ; les produits de leur désintégration cheminent par voie humorale et déterminent dans le poumon la congestion plus haut décrite.

Il est évident qu'il s'agit ici d'un phénomène fluxionnaire déterminé par ces produits de désintégration ; bien qu'on note une extrême abondance de leucocytes éosinophiles, on ne peut attribuer ce phénomène à un processus infectieux. L'excitation chimique provoque une réaction de type fluxionnaire. Ce fait expérimental est fort intéressant et riche d'enseignement.

Mais voici une autre maladie, la pneumonie, dont on rapporte l'origine au pneumocoque. Un article fort curieux de Paul Blum (de Strasbourg) propose « une nouvelle conception des maladies *a frigore* et du rôle des microbes saprophytes » (2). Il considère que, sous l'influence du froid, la vaso-dilatation pulmonaire provoque l'issue de fibrine au travers des parois vasculaires ; cette fibrine recueillie dans les alvéoles s'y coagule ; elle constitue dès lors pour les pneumocoques, germes saprophytes de la cavité buccale, un milieu de culture particulièrement favorable à leur développement. Ces germes s'y multiplient abondamment et acquièrent une vitalité qui exalte leur virulence. En perdant leurs caractères saprophytes, ils cessent d'être inoffensifs et se comportent désormais comme des parasites dangereux, capables de provoquer, après inoculation à l'animal, des infections graves. Mais, quels que soient le mode d'inoculation, la dose des germes utilisés ou l'animal mis en expérience, on ne provoque jamais expérimentalement la formation d'une pneumonie. On détermine seulement une infection générale, une septicémie.

Au reste, peut-on légitimement conclure de la présence du pneumocoque (dans la fibrine exsudée) à son intervention causale ? Cette inférence est illégitime. Imaginons, en effet, qu'un navire fasse naufrage et que les

(1) *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1935.

(2) *Journal médical français*, mars 1931.

vivres qu'il renferme, ballottés par les flots, soient rejetés par la marée sur le rivage. D'innombrables prédateurs (oiseaux, animaux marins et terrestres) accourront pour profiter de cette aubaine. Dira-t-on, en voyant ces animaux rassemblés autour du butin, qu'ils sont les auteurs du naufrage ? Nul n'y songera. Cette pensée paraît même saugrenue ; elle est cependant calquée, en ses formes, sur les conclusions antérieures.

Il semble donc que la pneumonie puisse être considérée comme une manifestation fluxionnaire, occasionnée par le froid, et secondairement modifiée et peut-être aggravée par une infection microbienne.

Considérons maintenant la pyorrhée alvéolo-dentaire, maladie dont les causes demeurent complexes et toujours imprécises. Elle est essentiellement caractérisée par un processus de résorption osseuse au niveau des parois alvéolaires. Maurice Roy (1), qui a étudié avec grand soin cette affection, précise que la résorption n'est pas précédée d'inflammation gingivale et que l'infection — s'il s'en montre — est toujours secondaire et postérieure au début de la lésion. Mieux encore : les dents atteintes par ce déchaussement sont le plus souvent saines.

Lorsque les processus de résorption ont déterminé l'élargissement des alvéoles, la gencive, qui atteint encore à la paroi alvéolaire et à la dent, se laisse habituellement déprimer entre ces deux appuis ; ainsi se constitue un sillon de circumvallation autour de la dent, sillon dans le fond duquel les résidus alimentaires convoyés par la salive sont recueillis ; les germes bactériens normaux de la cavité buccale s'y multiplient ; ils réalisent une cause d'irritation locale qui accroît le taux normal de diapédèse des globules blancs ; ces derniers tombent dans cette cavité circulaire, s'y désintègrent et constituent, par leurs résidus, un milieu favorable au développement des bactéries. Ainsi se forme le plus caractéristique de cette affection. Mais il faut remarquer avec la plus grande attention que la pyorrhée est secondaire, et que le processus majeur est constitué par la résorption osseuse.

Cette dernière paraît en relation soit avec des troubles généraux de la nutrition (classés dans la vaste catégorie de l'arthritisme) : goutte, rhumatisme, diabète, obésité, soit avec des troubles endocriniens d'origine génitale.

Il s'agirait probablement de manifestations fluxionnaires réalisant localement un régime circulatoire défectueux. On remarque, en effet, que la présence de la gencive est indispensable à la réalisation de la résorption osseuse, car l'ostéolyse ne se produit pas autour des dents encore incluses à l'intérieur des maxillaires. On sait, d'autre part, que toute vaso-dilatation tend à produire cette résorption.

Ainsi la pyorrhée alvéolo-dentaire — que l'on appelle d'ailleurs paradentose, pour spécifier qu'il ne s'agit pas d'une affection inflammatoire — dérive sans doute d'une « fluxion » locale, déterminée par des troubles très généraux de la nutrition.

Il serait intéressant de considérer sous les mêmes incidences la rhinite atrophique ozénateuse. On sait que cette affection, dont la cause est mal déterminée, débute entre huit et quinze ans, et se développe souvent sous l'influence de la malpropreté et de la misère.

Les lésions qui la caractérisent sont constituées par une atrophie du cornet inférieur, étendue quelquefois au cornet moyen (parfois hypertrophié d'ailleurs). La muqueuse est pâle, terne, grisâtre ; l'épithélium cylindrique devient pavimenteux, et le chorion infiltré de cellules rondes prend une consistance scléreuse.

Plus tard, la même muqueuse subit une sorte de nécrose ; elle s'aplatit, perd ses glandes et se transforme en une membrane dégénérée qui atteint encore en profondeur à l'os qu'elle revêt, tandis que sa surface gangrénée est l'objet de fermentations protéolytiques ; les sucs qu'elle exsude et sa substance même, desséchés par le courant d'air de la respiration (et dépourvus du mucus naturellement antimicrobien), se transforment en croûtes qui sont la proie des germes protéolytiques et dégagent les odeurs fétides caractéristiques de ces fermentations.

Il semble que cette affection comporte, elle aussi, un processus ostéolytique primitif (résorption des cornets) et une atrophie consécutive de la muqueuse. Peut-être relève-t-elle d'une poussée fluxionnaire initiale, analogue à celle de la paradentose, mais évoluant dans

(1) MAURICE ROY, *La pyorrhée alvéolaire* (Baillière, édit.).

un autre milieu et présentant, de ce chef, des symptômes différents.

Il existe un certain nombre de maladies liées aux manifestations arthritiques qui procèdent toujours par poussées fluxionnaires.

Telle la goutte, par exemple. MM. Favre, Joseph Martin et Pierre Ravault ont publié à ce sujet un travail extrêmement intéressant intitulé *Réflexions sur le tophus goutteux* (1). Il ressort de ces observations personnelles, illustrées de radiographies et de dessins histologiques, que le tophus goutteux résulterait d'un dépôt fibrineux, secondairement nécrosé, surchargé de cristallisations ultérieures.

Il représente donc un phénomène exsudatif, évidemment réalisé à la faveur d'une vasodilatation locale, c'est-à-dire d'une poussée fluxionnaire. La fibrine infiltrée au travers des parois vasculaires et épanchée dans les tissus du voisinage subirait ensuite soit une transformation en collagène (métamorphisme de Nageotte), soit une dégénérescence nécrotique ; dans l'un et l'autre cas, elle favoriserait le dégôt de sels uriques ou calcaires ; et cette précipitation cristalline ne serait qu'un épisode secondaire lié à la surcharge uricémique des goutteux. Au voisinage de cette lésion se réaliserait un granulome, manifestation de la réaction conjonctive à l'égard de toutes les substances ou de tous les corps étrangers à l'organisme.

On pourrait rattacher à ces formations particulières le nodule d'Achoff de la myocardite rhumatismale, constitué par l'infiltration, au milieu des lésions dégénératives de la fibre cardiaque, de lymphocytes, plasmocytes et macrophages polynucléés (comme il en existe dans le tophus goutteux).

Au reste, la goutte et le rhumatisme ont coutume de provoquer, l'une et l'autre, des poussées fluxionnaires, réalisant des lésions pathologiques diverses, telles que les altérations osseuses et articulaires, ou des fluxions catarrhales au niveau des synoviales et des séreuses, où elles réalisent d'abondants épanchements.

Divers états physiopathologiques dépourvus de caractère infectieux déterminent des poussées fluxionnaires, dites inflammatoires, sur des organes variés ; on connaît ainsi les néphrites provoquées par la grossesse, le diabète et la maladie de Basedow ; on connaît aussi les entérites, et surtout les phlébites provoquées par l'état humoral particulier au diabète ; dans ce dernier cas, on a pu établir, par des cultures négatives, qu'il ne s'agit pas d'un état infectieux. Il est probable que la plupart des phlébites post-opératoires ont une autre origine que l'infection, dont on ne peut établir la preuve (2). Il resterait l'action humorale ou nerveuse.

La première paraît assez vraisemblable. Elle provoquerait une altération des endothélia vasculaires, qui entraînerait à sa suite les manifestations symptomatiques propres aux entérites, aux phlébites ou aux néphrites épithéliales.

Ces diverses considérations ont eu pour seul objet d'illustrer la signification des poussées fluxionnaires et de montrer qu'en constituant l'un des stades des phénomènes inflammatoires elles n'expriment pas nécessairement — comme d'ailleurs les inflammations elles-mêmes — un processus infectieux. Les transformations profondes apportées à la structure des organes par les métamorphoses, qui ne sont à aucun degré infectieuses, relèvent d'un processus inflammatoire comportant destruction et réparation. L'infection provoque l'inflammation ; mais celle-ci peut exister sans infection. La compréhension de l'une dépasse et déborde le cadre de l'autre, plus restreint et plus limité.

Il conviendrait donc de réformer, à cet égard, nos conceptions habituelles en réservant aux inflammations non infectieuses la place qui leur revient dans les interprétations pathogéniques.

La « fluxion» est l'un des stades de l'inflammation ; elle est liée, comme l'a si bien montré Auguste Lumière, à la formation de floculats intracapillaires résultant de l'instabilité des humeurs et de la coagulation de certains colloïdes qui les constituent.

Nous ne saurions mieux faire que de suivre à cet égard les observations de cet illustre savant, qui essaie d'introduire, à grand'peine et avec le plus grand mérite, de nouvelles manières de penser plus conformes à la juste interprétation des faits.

(1) *Journal de médecine de Lyon*, 20 décembre 1934.

(2) LERICHE et POLICARD, *Physiologie pathologique chirurgicale* (Masson, édit.).

Il semble, en effet, comme il l'a dit en ses livres (1), que la floculation des humeurs provoque, par irritation endothéliale, une vasodilatation réflexe, premier acte des processus inflammatoires, évidemment suivis d'exsudation humorale et, si l'on peut dire, cellulaire. De là dérivent, entre autres symptômes, ceux qui sont communs à toutes les inflammations, que celles-ci soient produites par des agents microbiens, par des caustiques, des révulsifs (essence de térébenthine), des toxiques (plomb, mercure, arsenic), les rayons X ou les émanations radiantes.

Ainsi s'expliquent aussi les symptômes du choc anaphylactique (qui n'est évidemment pas inflammatoire), ceux de nombreuses dermatoses (prurit, urticaire) et enfin les manifestations récidivantes et vraiment fluxionnaires de l'asthme et, plus généralement, du rhumatisme et de l'arthritisme.

Jacques Sédillot (2) a d'ailleurs insisté, depuis longtemps, sur le caractère fluxionnaire et métastatique de la diathèse arthritique, dont la fluxion humorale s'accompagnerait toujours d'une diapédèse de monocytes.

Il est donc vraisemblable que les manifestations inflammatoires banales (angines, coryzas, bronchites et entérites légères) sont souvent le résultat de poussées fluxionnaires dont l'origine demeure inconnue. On les interprète comme des infections parce que l'on retrouve à leur voisinage des germes microbiens. Mais il n'en saurait être autrement. Nous ne vivons pas en milieu aseptique. Mieux encore, les desquamations et excrétions provoquées par ces fluxions créent un terrain favorable à la pullulation des bactéries locales. D'où la présence et l'abondance de ces dernières, innocentes du processus primitif, mais susceptibles de réaliser secondairement une complication infectieuse.

Il serait, sans doute, opportun de s'entraîner à penser sans le secours du processus infectieux, de façon à rompre l'obsession du microbe, véritable hantise et leurre hallucinant, qui suggère impérieusement l'emploi, souvent inutile et parfois dangereux, des médications vaccinales ou sérothérapiques.

(1) AUGUSTE LUMIÈRE, Colloïdes et micelloïdes (Norbert Maloine, édit., 1933). La Renaissance de la médecine humorale (Impr. Léon Sézanne, Lyon, 1935).

(2) JACQUES SÉDILLOT, L'arthritisme, ses misères es dangers, son traitement (Arnette, édit.).

Il faut s'appliquer à observer la Nature, comme le réclamait Hippocrate, pour pénétrer ses secrets et obéir à ses lois. Elle échappe à nos fantaisies ; nous ne saurions nous libérer de ses contraintes.

La pensée médicale doit accomplir cet acte de soumission pour entrer dans l'étroite voie du progrès et devenir efficiente.

L'ASTHME
SÉQUELLE D'AFFECTIONS RESPIRATOIRES AIGUËS

PAR

J. GALUP
(du Mont-Dore).

Le développement possible, à la suite d'affections respiratoires aiguës, de séquelles à substratum anatomo-pathologique bien déterminé (pneumonies et pleurésies chroniques, scléroses pulmonaires), est un fait qui ne prête à aucune contestation. Il n'en est pas de même de cette manifestation fonctionnelle : l'asthme, à l'égard de laquelle beaucoup de praticiens ont tendance à n'admettre un rôle étiologique et pathogénique (limité d'ailleurs, bien entendu, à un certain nombre de cas), que des affections respiratoires chroniques.

S'il est certain que ces dernières sont souvent à incriminer, nous estimons cependant qu'une part doit être réservée aux affections respiratoires aiguës.

Aiguës ou chroniques, notons, au surplus, que ces affections respiratoires ne peuvent à elles seules et de toutes pièces créer le syndrome, celui-ci dépendant, à notre avis, — et suivant une conception qui paraît d'ailleurs, aujourd'hui, communément admise, — de toute une série de facteurs, qui se combinent suivant des modalités diverses et dont la réunion d'un certain nombre, nécessaire au développement de cet état morbide, est précisément la raison de sa rareté relative.

Sous cette réserve, au demeurant capitale, trois ordres de faits nous paraissent à distinguer, concernant le rôle étiologique et pathogénique dans l'asthme des affections respiratoires aiguës.

***

I. L'asthme apparaît au cours d'une affection pulmonaire chronique, mais à l'occasion d'une poussée aiguë ou subaiguë de cette affection.

Peut-être, à vrai dire, ne devrions-nous pas nous occuper de ces cas, qui, en réalité, constituent plutôt une complication de l'affection pulmonaire chronique qu'une séquelle des poussées aiguës. Il serait cependant assez arbitraire de distraire leur étude de celle des cas d'asthme, que nous considérerons ensuite et auxquels la qualité de séquelle ne saurait vraiment être contestée.

Cette première catégorie de faits représente, dans une statistique personnelle portant sur 500 cas, un pourcentage de 23,4 p. 100, soit 10,6 p. 100 de poussées fébriles et 12,8 p. 100 de poussées apyrétiques.

L'existence de tels faits est connue depuis longtemps. Laennec, trop peu lu de nos jours, en a donné une bonne description, mais dispersée, à propos en particulier du catarrhe sec, — terme sous lequel il étudie « les inflammations des bronches qui existent sans expectoration ou avec une expectoration très peu abondante », — et de l'emphysème pulmonaire consécutif (1). Nous ne saurions mieux faire que de grouper ici ces textes, trop oubliés, de Laennec.

« Le catarrhe sec est une affection extrêmement commune à l'état chronique (2) : Il reste souvent à un degré médiocre et tout à fait latent pendant une longue suite d'années : les sujets qui en sont affectés s'aperçoivent seulement qu'ils ont l'haleine plus courte que les autres hommes, quand ils veulent monter ou courir » ; ils peuvent avoir, en outre, « une petite toux tout à fait sèche et quelquefois très rare », ainsi que quelques crachats « légèrement nacrés ou vitriformes » (3). « Lorsque, chez un sujet attaqué de catarrhe sec habituel, il survient un catarrhe aigu, rarement il suit sa marche complètement », mais « l'apparition du catarrhe aigu détermine ordinairement une attaque d'asthme, ou du moins une augmentation de la dyspnée habituelle » (4). « Lorsqu'un catarrhe sec étendu a duré un certain temps, et surtout lorsqu'il a été aggravé par des catarrhes aigus avortés, l'emphysème du poumon survient » (5). « Ce sont ces retours de catarrhes secs aigus et souvent latents, c'est-à-dire presque sans toux et sans coryza, qui occasionnent la plupart des asthmes secs (6). » Suit une description des symptômes et de l'évolution de ces asthmes : « Les attaques d'asthme dues à un catarrhe sec aigu venant compliquer un catarrhe sec chronique sont remarquables par une oppression suffocante, et qui cependant n'oblige pas toujours les malades à se coucher dans la position verticale. Si le catarrhe aigu amène de la fièvre, l'oppression diminue ; s'il se termine par un peu d'expectoration pituiteuse ou muqueuse, l'accès d'asthme cesse promptement... Si au contraire le catarrhe récent n'amène aucune amélioration, l'attaque d'asthme se prolonge longtemps ; le malade ne revient que peu à peu à son état ordinaire, et reste même souvent plus habituellement oppressé qu'il ne l'était auparavant (7). »

Nous voyons aussi des cas où le malade ne paraît pas avoir commencé par du catarrhe chronique permanent, mais seulement par une fragilité bronchique caractérisée par des poussées à répétition, et où celles-ci finissent, à un moment donné, par provoquer de l'asthme.

En voici un exemple résumé, pris au hasard de notre pratique personnelle.

M. N...e..h..s., quarante-six ans. — Dès l'enfance, tendance aux rhino-trachéo-bronchites descendantes, surtout hivernales, en général apyrétiques.

Depuis 1926, dyspnée d'effort, intermittente, avec respiration sifflante et sensation de brûlure dans la poitrine.

Depuis 1929, crises d'asthme nocturnes, à l'occasion de certaines des rhino-bronchites, mais non de toutes. Effet très momentané d'un auto-vaccin.

A l'examen radiologique, image pulmonaire normale.

Quoi qu'il en soit, dans toute cette catégorie de faits, la poussée respiratoire aiguë, on le voit, n'est que la **cause occasionnelle** de l'asthme ; c'est l'affection chronique qui en est la cause

(1) LAENNEC, Traité de l'auscultation médiate, 4e édition, 1837.
(2) Tome I, page 203.
(3) Page 210.
(4) Page 211.
(5) Page 212.
(6) Page 377.
(7) Page 378.

déterminante. Et cela est si vrai que, comme le note Laennec, cette poussée aiguë peut faire défaut. Après la période de latence, plus ou moins longue, du catarrhe chronique, « lorsque l'engorgement des bronches gagne en étendue, la dyspnée a lieu même dans l'état de repos, et surtout après les repas... Plus tard surviennent des accès d'oppression assez graves pour mériter le nom d'asthme, et qui durent ordinairement plusieurs jours » (1). Dans le catarrhe, non plus sec, mais muqueux (la bronchite chronique ordinaire), Laennec n'indique même que ce seul mode de développement de l'asthme : « Souvent, dit-il... les sujets éprouvent constamment une dyspnée, qui quelquefois devient extrême, même dans l'état d'immobilité, et constitue alors l'asthme humide des praticiens (2). »

Notons, à titre documentaire, que ces asthmes, apparaissant au cours d'affections respiratoires chroniques, sans poussées aiguës occasionnelles, représentent dans notre statistique 8,4 p. 100 des cas : soit 5,6 p. 100 d'asthmes développés chez des bronchiteux chroniques et 2,8 p. 100 chez de simples dyspnéiques à l'effort d'ancienne date.

Enfin, ajoutons que, pour Bezançon, ces manifestations bronchitiques, aiguës ou chroniques, précédant les manifestations spasmodiques, pourraient, bien souvent, être déjà de l'asthme, mais un asthme catarrhal, comme il est normalement chez le jeune enfant. Il en serait de même, d'ailleurs, de certaines dyspnées d'effort, considérées comme des manifestations d'emphysème.

II. L'asthme apparaît au cours même ou immédiatement à la suite d'une affection respiratoire aiguë, indépendante de l'état de santé habituel du sujet.

Dans de tels cas, la relation de cause à effet paraît difficile à ne point admettre, à moins de dénier toute valeur aux renseignements tirés de l'évolution clinique. Et l'on doit conclure que l'affection respiratoire aiguë est bien l'une, sinon la seule, des causes déterminantes de l'asthme, ou, en d'autres termes, que l'asthme est une séquelle de l'affection aiguë.

Mais ces faits existent-ils et sont-ils fréquents ? C'est ce que nous allons tâcher d'élucider, en confrontant les pourcentages résultant des statistiques de trois médecins du Mont-Dore, c'est-à-dire de la station antiasthmatique par excellence, celle qui réunit le plus d'asthmes de toutes variétés : statistiques de Percepied (3), portant sur 915 cas, de Claude (4), portant sur 500 cas, et de nous-même, établie pour la circonstance au moyen des 500 derniers cas que nous avons traités.

CAUSES déterminantes.	PERCEPIED.	CLAUDE.	PERSONNELLE.
	p. 100	p. 100	p. 100
Bronchite........	7,9	29	7,2
Broncho-pneumonie	3,2	1,6	1
Pneumonie	3,2	0,4	0,4
Congestion pulmonaire	0,4	3,8	2,6
Pleurésie	0,4	1,2	0,4
Grippe	3,2	4,2	4,2
Coqueluche	2,9	2,2	0,8
Diphtérie	0,2	0,6	
Rougeole........	1,8	0,2	0,4
Bronchite typhique		0,2	
Blessure du poumon.......		0,2	
Gaz de combat .		1	0,6
Intoxication oxycarbonée...	0,1		
Totaux	20,1	44,6	17,6

On voit que ces trois statistiques sont assez comparables entre elles, sauf en ce qui concerne les bronchites. Celles-ci mises à part, le pourcentage total répond en effet à 12,2 p. 100 dans la statistique de Percepied, 15,6 p. 100 dans celle de Claude, 10,4 p. 100 dans la nôtre.

Pour ce qui est des bronchites, il nous paraît assez facile à expliquer que leur nombre soit beaucoup plus élevé dans la statistique de Claude que dans celle de Percepied et dans la nôtre. Percepied, comme le titre même et le texte de son travail l'indiquent, et nous-même également, n'avons eu en vue que des bronchites aiguës, infectieuses, autonomes, pouvant réellement, comme le dit Percepied, « être considérées comme le vrai début de la maladie ». L'observation suivante en fournit un exemple :

M. C. a.é, quarante ans. — Bien portant jusqu'à la guerre. En 1915, au front, forte bronchite aiguë,

(1) Page 378.
(2) Page 186.

(3) PERCEPIED, De l'influence des infections aiguës sur l'éclosion et la marche de l'asthme (*Revue médicale du Mont-Dore*, nº 1, janvier 1914, p. 1-9).
(4) FR. CLAUDE, Le facteur respiratoire dans l'asthme (*Bulletin médical*, 27 juin 1931, p. 463-465).

ayant nécessité son évacuation. Immédiatement à la suite, développement de crises d'asthme, d'abord espacées, puis de plus en plus prolongées, violentes et fréquentes.

Maladie de Quincke à diverses reprises.

Claude, dans son travail, ne précise rien de tel. D'où l'on peut conclure qu'il a compté également les poussées bronchitiques se produisant au cours d'affections respiratoires chroniques, dont elles ne sont en réalité que des épiphénomènes, ce qui rentre alors dans la première catégorie de faits que nous avons étudiés et où l'épisode aigu n'est plus une cause déterminante, mais seulement une cause occasionnelle de l'asthme. Si nous avions tenu compte de ces cas dans notre propre statistique, notre pourcentage de bronchites se serait élevé à 30,6 p. 100, sensiblement égal par conséquent à celui de Claude.

Par contre, nous n'avons pas cru devoir exclure les cas où l'asthme s'est bien développé, au cours ou immédiatement à la suite d'une affection respiratoire aiguë, qui, par sa gravité ou sa longueur, paraît vraiment en avoir été la cause déterminante, mais dans lesquels, cependant, on peut noter des causes possibles d'altération préalable de l'arbre bronchique, donc de préparation du terrain local. Voici un exemple de ces cas, qui ne sont pas exceptionnels :

M. C.u.a.d., vingt-sept ans. — Bronchites hivernales à répétition pendant plusieurs années, à partir de l'âge de quatorze ou seize ans. Puis, santé excellente. A vingt-sept ans, congestion pulmonaire fébrile et, depuis lors, établissement de crises d'asthme.

En somme, c'est dans un cinquième des cas environ que l'asthme paraît avoir pour **cause déterminante directe, immédiate**, une affection respiratoire aiguë, autonome.

Toutefois, à cet égard, nous devons faire une réserve concernant les asthmes consécutifs à une intoxication par gaz de combat. Cette variété n'entre que pour une proportion minime dans la statistique de Claude et dans la nôtre. Mais cela tient incontestablement à ce que l'étude nous en a en grande partie échappé, à Claude comme à nous, du fait que les gazés de guerre sont, pour la plupart, traités au Mont-Dore dans un hôpital militaire. Par contre, la statistique, fournie naguère par un des médecins de cet hôpital, le médecin-major Dupont (1), et suivant laquelle cette variété serait fréquente (14,7 p. 100 des séquelles pulmonaires des intoxications par gaz), nous paraît entachée d'une cause inverse d'erreur. On conçoit en effet que, s'ils étaient asthmatiques, bronchiteux chroniques ou emphysémateux avant leur intoxication, des pensionnés de guerre aient dû fréquemment en éviter l'aveu à un médecin militaire, de qui ils pouvaient croire que dépendait le maintien ou l'augmentation de leur pension. La question de fréquence, sur ce point particulier, nous paraît donc difficile à préciser. Contentons-nous de la constatation que cette variété d'asthme existe, comme par exemple dans le cas suivant :

M. C.m.a.n.t., trente-sept ans. — Santé excellente avant et pendant la guerre. Gazé en 1918 (ypérite et chlore), en même temps que commotionné. Pendant une dizaine de jours, accidents immédiats ayant consisté en toux, suffocation continue, expectoration baveuse et jaunâtre. Puis, pendant six ou huit mois, crises de suffocation, surtout nocturnes. Depuis lors, persistance de petits accès nocturnes, en particulier sous certaines influences (salé, boissons plus abondantes, fatigues, énervements). Assez rarement, crises plus fortes à l'occasion de bronchites. Pas de dyspnée d'effort.

Antécédents familiaux nuls.

Quant aux cas d'asthme consécutifs, et surtout précocement consécutifs, à des plaies pénétrantes médiastinales, tels que ceux par balle ou éclats d'obus, que Loeper et Codet (2), Cordier (dans la thèse de Daydé (3) ont signalés pendant ou après la guerre, ils sont, de toute certitude, exceptionnels.

III. **L'asthme se développe plus ou moins longtemps après une affection respiratoire aiguë ayant laissé une épine broncho-pulmonaire persistante.**

Cette dernière catégorie de faits, où l'affection respiratoire aiguë n'est plus qu'une **cause médiate, indirecte**, au second degré, pourrait-on dire, de l'asthme, a été bien mise en évidence par Bezançon et de Jong (4). « Le plus souvent, écrivent-ils, les asthma-

(1) Dupont, Séquelles pulmonaires des « gazés ». Altération du système nerveux organo-végétatif, troubles endocriniens. Effets du traitement hydro-minéral du Mont-Dore (*Soc. d'hydrol. médic. de Paris*, séance du 19 mars 1923, *Annales*, t. LXIV, p. 329-352).

(2) Loeper et Codet, L'asthme traumatique (*Progrès médical*, 1er septembre 1917, no 35, p. 287-288).

(3) Daydé, L'asthme d'origine pneumogastrique et particulièrement l'asthme traumatique (*Th. de Lyon*, 1919).

(4) F. Bezançon et S.-I. de Jong, Asthme et sclérose pulmonaire. L'asthme intriqué (*Presse médicale*, no 90, 8 décembre 1920, p. 885-886).

tiques vrais ont une épine broncho-pulmonaire certaine, que l'on retrouve par l'interrogatoire ou l'examen. L'interrogatoire montre, dans le passé de ces malades, des causes manifestes de sclérose broncho-pulmonaire plus ou moins intense : bronchite grave de l'enfance, pneumonie ou broncho-pneumonie, grippale ou non... et actuellement intoxication par les gaz de combat. Cliniquement, on trouve, en dehors des périodes de crise, une respiration à timbre bronchique, une inspiration rude et haute, souvent sans modification du son à la percussion, dans une zone plus ou moins étendue. Radioscopiquement on trouve un peu de pinceautage, de l'obscurité d'un sommet, des ganglions, ou plutôt les ombres désignées sous ce nom sur les fiches des radiographes. » Mais il est aussi des cas où « cette sclérose pulmonaire est trop peu étendue pour se révéler à nos moyens d'investigation cliniques et radioscopiques », tout en étant « suffisante pour constituer une épine irritative pulmonaire ».

Dans la description de Laennec, telle que nous l'avons plus haut rapportée, on trouve déjà, à vrai dire, des faits de cet ordre. Laennec, en effet, n'a pas manqué de noter que le catarrhe chronique peut succéder à un catarrhe aigu, — cas ordinaire pour le catarrhe muqueux (1), mais qui s'observe aussi pour le catarrhe sec (2), — et que ce catarrhe aigu lui-même « complique habituellement un grand nombre d'affections de la plèvre et du tissu pulmonaire » (pleurésies, pneumonies) (3). Peu importe, dès lors, que le substratum anatomo-pathologique de l'altération, qui a persisté après l'accident aigu, soit identifié par Laennec à une inflammation chronique avec ou sans emphysème, alors qu'elle est de la sclérose pour Bezançon et de Jong. D'ailleurs, de nos jours, Haibe (de Namur) (4) ne substitue-t-il pas, lui aussi, à la notion d'épine cicatricielle, celle d'épine inflammatoire, avec, pour agent principal, un « streptocoque hémolytique », susceptible d'être traité par autovaccination ?

Par contre, la conception nouvelle que nous ont apportée Bezançon et de Jong, c'est que l'asthme puisse être le fait d'une épine broncho-pulmonaire limitée, assez limitée même pour échapper à nos moyens d'investigation. Pour Laennec, au contraire, il fallait un catarrhe « étendu ». Cependant, il avait bien envisagé la notion d'une lésion limitée, mais pour la repousser : « J'ai rencontré, écrit-il, un grand nombre d'asthmatiques avec catarrhe sec, pituiteux ou muqueux, trop léger ou trop peu étendu pour qu'on pût regarder ces affections comme la véritable cause de l'asthme (5). »

C'est que Laennec n'avait pas sur les troubles vago-sympathiques les lumières que nous ont apportées les recherches modernes et qui éclairent bien la pathogénie des accidents (6).

Les manifestations de l'asthme, qu'il s'agisse de spasme des bronches ou de troubles vaso-moteurs et vaso-sécrétoires, sont sous la dépendance directe d'un déséquilibre du système neuro-végétatif de l'appareil respiratoire. On conçoit que les adultérations de la muqueuse des bronches puissent agir sur ce système neuro-végétatif : ganglions autonomes et extrémités intramuqueuses du sympathique et du parasympathique. Ce que nous savons de la physiologie de ce système rend compte aussi qu'il suffise qu'il soit altéré en un point, même très limité, pour que, par propagation réflexe, le trouble se généralise à tout ou partie de l'appareil respiratoire.

Une « épine », cicatricielle ou inflammatoire, est-elle même toujours utile pour provoquer ce déséquilibre ? Peut-être peut-on admettre, avec Danielopolu (7), qu'il suffit, dans certains cas, d'une simple « sensibilisation » ou « anaphylaxie » locale, que produiraient des albumines provenant « d'une destruction du parenchyme pulmonaire » et « jouant le rôle d'albumine hétérogène ». En fait, Danielopolu n'applique cette pathogénie qu'à des destructions du parenchyme par la tuberculose. Mais, si on l'admet, on ne voit pas pourquoi les destructions par affections respiratoires aiguës non tuberculeuses ne pourraient agir de la même façon.

(1) Page 183.
(2) Page 210.
(3) Page 231 et suivantes.
(4) Haibe, Rôle antigénique du streptocoque hémolytique dans l'asthme bronchique (*C. R. Soc. biol.*, t. XCIV, p. 1042).

(5) Tome II, pages 385-386.
(6) On les soupçonnait pourtant, dès cette époque : « Ces toux, écrit-il, dont on va chercher la cause dans une *sympathie* inconnue dans sa nature comme dans ses moyens, et le plus souvent supposée d'une manière tout à fait gratuite » (page 245).
(7) Danielopolu, Sur la pathogénie de l'asthme et sur son traitement médical et chirurgical (*Presse médic.*, n° 96, 2 décembre 1925, p. 1585-1588).

Il resterait à étudier par quel mécanisme intime le système neuro-végétatif des bronches, préalablement altéré, peut déclencher l'asthme à un moment donné. Cette étude, dont nous avons traité ailleurs (1), dépasserait les limites du présent travail. Disons seulement qu'il semble que ce soit par des modifications dans la constitution physico-chimique du tissu myo-neural (synapses terminaux, neurones ganglio-tissulaires et ganglions autonomes périphériques).

Nous avons précisé, en commençant, que les affections respiratoires, tant aiguës que chroniques, ne constituaient que l'un des facteurs étiologiques et pathogéniques, dont l'association est nécessaire à l'éclosion de l'asthme.

Leur rôle est plus particulièrement de *localiser sur l'appareil respiratoire* des manifestations d'ordre humoral et neuro-végétatif, dont l'équivalent peut s'observer sur d'autres organes ou d'autres appareils.

S'il n'en était ainsi, on s'expliquerait malaisément que des lésions anatomo-pathologiques d'apparence identique, se traduisant par d'identiques signes fonctionnels, stéthoscopiques et radioscopiques, s'observassent fréquemment chez des sujets qui ne sont pas et n'ont jamais été des asthmatiques.

D'autre part, chez les sujets dont l'asthme apparaît le plus nettement comme la séquelle d'une affection respiratoire, on trouve le plus souvent, sinon de façon constante, soit des causes associées susceptibles d'avoir contribué à créer cet asthme, soit des parentés morbides ou des antécédents héréditaires, qui témoignent d'un déséquilibre humoral ou neuro-végétatif, non plus local, mais généralisé.

Ce déséquilibre humoral ou neuro-végétatif généralisé, les affections respiratoires que nous venons d'étudier peuvent d'ailleurs contribuer elles-mêmes à le développer.

D'une part, en effet, elles sont susceptibles de favoriser la pénétration dans l'organisme, soit d'agents extérieurs ayant emprunté la voie aérienne, soit de poisons microbiens issus des lésions elles-mêmes (Lewis et Walker, Haibe), — pénétration capable de sensibiliser l'organisme et de contribuer à la provocation de chocs.

(1) J. Galup et Mme A. Drilhon, Variations plasmatiques élémentaires dans l'asthme en dehors de l'anaphylaxie (*Annales de médecine*, t. XXXIX, n° 5, mai 1936, p. 488-513).

D'autre part, elles peuvent être le point d'origine d'un déséquilibre neuro-végétatif généralisé et permanent, qui favorise le développement de ces chocs.

***

Les considérations étiologiques et pathogéniques que nous venons de développer concernent essentiellement l'asthme de l'adulte ou du grand enfant.

En ce qui concerne l'asthme infantile, nous pensons, comme Jumon (2), que l'intrication, qu'il présente, avec des manifestations cutanées et hépatiques, revêtant le plus souvent une importance équivalente à celle des manifestations respiratoires, suffit à prouver que c'est dans des troubles généraux de l'organisme qu'il faut chercher la cause des accidents, chacune de ces manifestations constituant en réalité la réaction localisée d'un même terrain. Sans doute, nous l'avons vu, les troubles généraux jouent aussi un rôle dans l'asthme de l'adulte, mais plus ou moins subordonné à celui de la lésion locale. Dans l'asthme infantile leur importance est primordiale.

Au contraire, dans cet asthme infantile, l'existence même d'une épine locale, respiratoire, peut, avec de sérieuses raisons, être mise en doute. Déjà, contre la notion d'une épine tuberculeuse, s'élève la constatation que, dans 50 p. 100 des cas d'asthme infantile, les cuti-réactions à la tuberculine se montrent négatives (Alcino Rongel), et que, d'autre part, à l'examen radiologique, les prétendues adénopathies trachéo-bronchiques ne sont, en réalité, que des ombres vasculaires. Quant à une épine développée à la faveur d'une infection respiratoire aiguë, ce n'est qu'exceptionnellement qu'une telle infection précède l'asthme infantile. Seulement, il est une grosse cause d'erreur qu'il ne faut pas méconnaître : c'est à savoir que, l'asthme infantile étant essentiellement catarrhal, les crises affectent souvent au début le caractère d'une bronchite simple, d'une bronchite capillaire ou d'une broncho-pneumonie et que le diagnostic peut être pratiquement impossible, sinon, parfois, par le traitement d'épreuve (adrénaline) et, pour les formes graves, par l'évolution.

(2) Jumon, L'asthme infantile et les réactions associées. Maloine éditeur, 1931.

Le Gérant : Dr Georges J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — Imprimerie Crété. Corbeil.

IDENTITÉ ÉTIOLOGIQUE ET NATURE NÉOPLASIQUE DES FORMES AIGUËS ET CHRONIQUES DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHEZ LA SOURIS (*)

ANALOGIES AVEC LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE HUMAINE

PAR

E. STORTI

L'un des problèmes les plus complexes que soulève la leucémie humaine est, sans aucun doute, celui des rapports entre leucémie chronique et leucémie aiguë. Malgré la pauvreté des notions étiologiques et pathogéniques, divers auteurs ont apporté leur avis à ce propos.

Actuellement, la question peut se présenter ainsi, schématiquement :

Certains nient toutes relations entre leucémie chronique et leucémie aiguë, et ils considèrent celle-ci, en l'opposant à la première, comme une véritable maladie infectieuse ; d'autres distinguent également les deux processus et sont d'avis que la leucémie aiguë ne représente pas une maladie mais un syndrome ; d'autres, enfin, admettent la possibilité d'une transition de la leucémie chronique à la leucémie aiguë et pensent que les deux formes sont deux aspects différents de la même affection.

Quels sont les éléments sur lesquels sont basées des opinions aussi contradictoires ? La plupart, outre qu'ils sont assez discutables, sont dénués de toute objectivité.

En fait, si les défenseurs de la théorie infectieuse de la leucémie aiguë attachent la plus grande importance aux rares cas dans lesquels on a pu isoler un germe dans le sang ou dans les organes, d'autres, au contraire, donnant une importance spéciale à la transformation fréquente des formes typiquement chroniques en formes aiguës, objectent aux premiers que les germes identifiés ne peuvent être considérés que comme une infection secondaire greffée sur les lésions leucémiques préexistantes.

Il est facile de se rendre compte que, dans l'état actuel de nos connaissances et avec les méthodes que nous pouvons actuellement pratiquer, il est presque impossible d'apporter toute la lumière sur ce problème. Pour ces raisons, nous avons tenté d'obtenir quelques nouvelles acquisitions, nous attachant spécialement à l'étude des processus leucémiques de l'animal.

Dans ces dernières années, en effet, après un long silence faisant suite aux travaux pourtant si intéressants d'Ellermann (1), les recherches expérimentales au sujet des leucémies animales se sont révélées d'application fertile et ont démontré quelle contribution importante elles pouvaient apporter.

Ce travail comprend une *première partie* concernant les données relatives aux *rapports entre les formes chroniques et les formes aiguës*, et une *deuxième partie* où sont réunis les résultats de nos recherches sur la *nature du processus*.

I

Nos expériences ont été d'abord conduites sur un premier lot de 120 souris blanches. La souche dont nous nous sommes servi est celle que Furth (2) a isolée en 1934 et qu'il désigne par le sigle Ar ; les souris provenaient de notre élevage sélectionné obtenu à partir de la lignée Rfb de Furth (3). Le matériel infectant a toujours été le même : une suspension de concentration variable, dans le liquide de Tyrode, de produits organiques (sang, rate, foie, moelle) contenant des cellules leucémiques vivantes. Aucun résultat positif n'avait pu être obtenu par nous avec ce liquide filtré à travers une bougie.

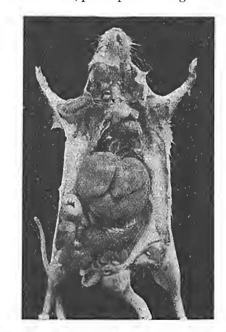
Avant de passer à l'exposé de nos observations, il convient d'attirer l'attention sur deux facteurs qui ont joué un rôle très important dans nos expériences : la consanguinité et la voie d'inoculation.

La *consanguinité* est d'une importance décisive pour l'apparition de la maladie, puisqu'en réalité, dans notre expérimentation, l'inoculation s'est révélée positive uniquement chez les souris appartenant à l'élevage sus-indiqué et, au contraire, a toujours été négative chez les souris d'autres élevages, même si l'injection était pratiquée (suivant les indications de Furth) (3 et 4) immédiatement après une irradiation massive.

Le *mode d'inoculation* influe avant tout sur le type clinique et hématologique de la maladie, comme il ressort nettement des faits suivants :

(*) Travail de la Clinique médicale de l'Université de Pavie. Directeur : A. Ferrata.

1° L'injection intraveineuse, quand elle est suivie de succès, provoque dans la grande majo-



Souris n° 84. Myélose leucémique · spléno-hépatomégalique, provoquée par *inoculation intraveineuse* d'une suspension de cellules tumorales prélevées chez la souris n° 61, représentée figure B (fig. A).

rité des cas un syndrome typique de myélose leucémique hépato-splénomégalique ; dans un



Souris n° 61. Tumeur myélomateuse sous-cutanée obtenue par *inoculation hypodermique* de sang leucémique prélevé chez la souris n° 48 (fig. B).

petit nombre de cas, au contraire, elle détermine la formation de nodules myélomateux disséminés dans tout l'organisme ;

2° L'inoculation sous-cutanée provoque la naissance d'une tumeur qui se développe *in situ* avec une tendance plus ou moins marquée à l'envahissement et qui, dans quelques cas, peut s'accompagner de lésions leucémiques concomitantes du sang et des organes.

Les autres voies d'inoculation (intra-splénique, péritonéale, thoracique, etc.) ont

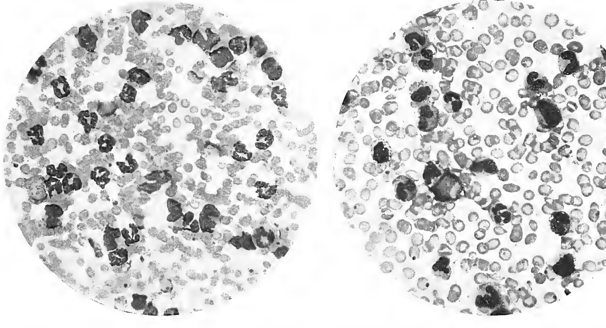


Souris n° 63. Tumeur myélomateuse sous-cutanée développée au point d'injection d'une suspension de cellules tumorales prélevées chez la souris n° 51. Spléno-hépatomégalie modérée (tableau hématologique leucémique) et envahissement ganglionnaire (fig. C).

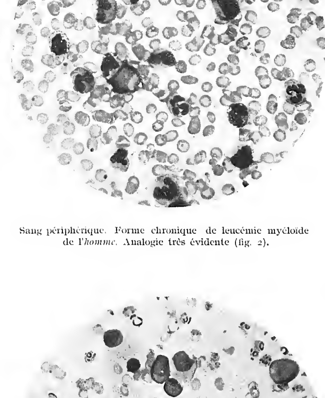
été utilisées également avec des résultats positifs ; pour l'instant, nous n'en tiendrons pas compte.

Données cliniques. — Il est nécessaire d'exposer ici quelques notions précises sur l'évolution de la forme morbide et ses principaux caractères cliniques.

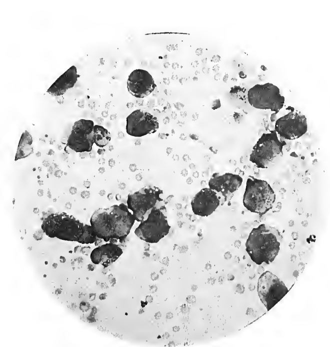
Au point de vue de l'*évolution*, nous avons assisté à l'apparition dans le même lot d'animaux injectés le même jour, avec le même matériel et par la même voie (intraveineuse) : des formes chroniques, subaiguës et aiguës, et aussi des formes suraiguës. En effet, alors que pour certains individus le temps qui s'est écoulé entre les premières manifestations



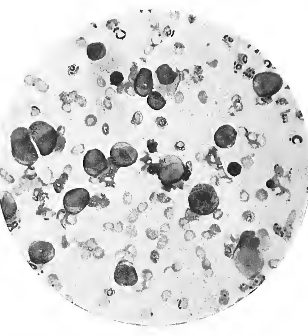
Sang périphérique. Forme chronique de leucémie myéloïde de la *souris* (fig. 1).



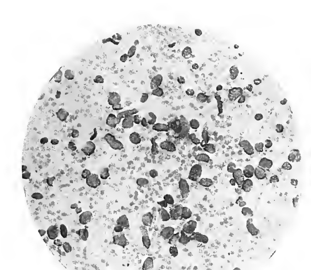
Sang périphérique. Forme chronique de leucémie myéloïde de l'*homme*. Analogie très évidente (fig. 2).



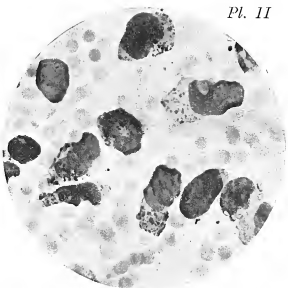
Sang périphérique. Forme aiguë de leucémie myéloïde de la *souris* (fig. 3).



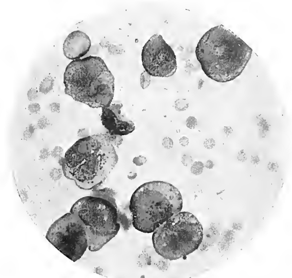
Sang périphérique. Forme aiguë de leucémie myéloïde de l'*homme* (fig. 4).



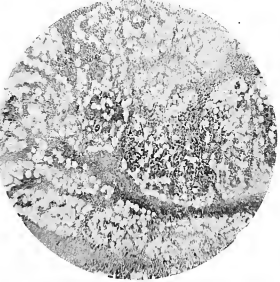
Sang périphérique au faible grossissement. Forme aiguë de leucémie myéloïde de la *souris* (fig. 5).



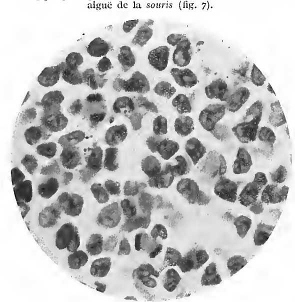
Sang périphérique. Leucémie myéloïde aiguë de la souris. Les éléments cellulaires ressemblent en tous points aux cellules atypiques (paramyéloblastes de Nægeli) de la leucémie aiguë de l'*homme* (fig. 6).



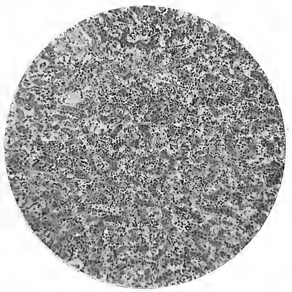
Sang périphérique. Autre aspect de la leucémie myéloïde aiguë de la *souris* (fig. 7).



Coupe, au faible grossissement, de la tumeur myélomateuse sous-cutanée. Aspect de moelle osseuse (fig. 8).



Tumeur myélomateuse, vue à fort grossissement, constituée de cellules du type myéloblaste et myélocyte (fig. 9).



Foie (faible grossissement). Envahissement leucémique très prononcé (fig. 10).

hématologiques caractéristiques et la mort ou le sacrifice *in extremis* a été relativement long (jusqu'à un maximum de cent vingt jours), pour d'autres il a été beaucoup plus bref (trente à quarante jours) et pour d'autres encore extrêmement réduit (douze à quinze jours à partir de l'inoculation). De telles variations dans la durée de l'évolution, bien qu'elles acquièrent une certaine valeur du fait de leur amplitude, pourraient encore être discutées ou interprétées diversement si elles ne correspondaient à autant de comportements cliniques et surtout hématologiques, profondément dissemblables entre eux.

Nous décrirons plus loin les principaux tableaux hématologiques.

Les *caractères cliniques* correspondant aux principales formes évolutives que nous venons de décrire peuvent être ainsi schématisés :

a. Dans les formes à évolution véritablement chronique, la perte de poids a toujours été faible, l'anémie plutôt modérée jusqu'aux derniers stades de la maladie, l'hépato et la splénomégalie constantes et en général très accusées ;

b. Dans les formes subaiguës et aiguës, l'anémie s'est établie précocement et a atteint bientôt un degré d'extrême gravité, la diminution de poids et la perte de l'appétit se sont manifestées aussitôt après l'apparition des lésions sanguines, la tuméfaction spléno-hépatique est restée en général beaucoup moins volumineuse que dans les formes chroniques et dans quelques cas (formes suraiguës) absolument insignifiante.

De tels faits démontrent clairement qu'à la durée variable des processus correspondent des complexes morbides si différents entre eux qu'un examen superficiel, et l'ignorance de leur élément étiologique commun, pourraient les faire considérer comme des maladies très éloignées et n'ayant aucun rapport entre elles.

Nous nous trouvons donc ici en présence de mêmes conditions qui se présentent si fréquemment dans l'étude de la leucémie humaine, mais avec la différence fondamentale que, dans notre cas, l'identité du facteur étiologique ressort indubitablement.

Données hématologiques. — Sans entrer dans les détails relatifs aux divers aspects hématologiques qu'il nous a été donné d'observer, nous mentionnerons seulement les principaux types d'altération morphologique du sang circulant qu'ont mis en évidence nos expériences et qui ont toujours paru appartenir à une forme évolutive bien déterminée.

A la *forme chronique* correspond, dans la grande majorité des cas, un tableau hématique périphérique de leucémie myéloïde chronique typique, c'est-à-dire caractérisé par une augmentation notable du nombre des globules blancs, par la présence d'éléments granuleux à toutes les phases de maturation, mais avec une prédominance des plus âgées (granulocytes, métamyélocytes et myélocytes), par la raréfaction marquée des formes cellulaires lymphoïdes, ainsi que par la pauvreté de la série érytropoïétique. Dans un petit nombre de cas, y compris ceux des formes à nodules myélomateux multiples, les altérations sanguines n'ont été ni très accentuées, ni très caractéristiques.

Aux *formes subaiguës et aiguës* correspond, presque toujours, une augmentation du nombre des globules blancs relativement modérée et quelquefois très modérée, une forte prédominance dans la formule leucocytaire des éléments les plus jeunes, la présence de cellules en mitose, et une atteinte très prononcée et constante de la série rouge (anémie grave hyperchromique, macrocytose, polychromatophilie ou basophilie et érythroblastose modérée).

Ces dernières modifications caractéristiques des formes subaiguës ou aiguës sont celles qui ont offert la plus grande variété et la plus grande complexité, exactement comparables en ceci avec celles qui s'observent dans les leucémies aiguës de l'homme.

Les caractéristiques dominantes sont l'anémie précoce et grave, et la rareté ou l'absence de cellules granuleuses mûres, aboutissant à l'apparition du phénomène d'*hiatus leucæmicus*.

Enfin, nous n'aurions garde d'oublier une autre forme présentée par certains de nos sujets : la *forme leucémique leucopénique* dans laquelle, à l'anémie intense, s'ajoute une réduction de la proportion normale des globules blancs et où l'on rencontre un certain nombre de cellules souches.

Nous avons retrouvé deux autres éléments constants dans les formes aiguës : une thrombopénie marquée et une forte tendance hémorragipare.

De ce qui vient d'être exposé, il ressor-

nettement que la différence entre les formes chroniques et les formes aiguës semble être encore plus profonde et plus précise au point de vue hématologique qu'au point de vue clinique.

Données anatomo-pathologiques. — Les organes le plus souvent et le plus énergiquement altérés sont la *moelle osseuse*, la *rate* et le *foie*. Cependant, celui qui dans tous les cas de leucémie, sans exception, s'est révélé le plus fortement atteint est la moelle. La rate et le foie, bien qu'étant souvent le siège d'altérations macroscopiques (augmentation de volume notable) et microscopiques, n'ont pas montré une participation aussi constante. En outre, dans quelques cas, en même temps que la spléno-hépatomégalie, on peut noter une tuméfaction considérable de certains ganglions lymphatiques comparable à celle qu'on observe dans le syndrome spléno-adénique de la leucémie myéloïde humaine [P. Émile-Weil et Isch-Wall (5), etc.].



Souris n° 93. Tuméfaction volumineuse des ganglions, avec spléno-hépatomégalie discrète et tableau hématologique leucémique, obtenus par injection intraveineuse de sang leucémique (fig. D).

Microscopiquement, les altérations ressemblent parfaitement, à propos de chacune des caractéristiques fondamentales, à celles bien connues des processus leucémiques myéloïdes humains.

Ce qui, par contre, nous intéresse actuellement, c'est d'établir si, au point de vue anatomo et histopathologique, on peut déceler des différences marquées entre les formes chronique et aiguë. Nous pouvons aujourd'hui répondre affirmativement puisqu'en fait les aspects anatomiques présentés par chacune des deux formes ont été en général si typiques qu'il a toujours été possible, par le seul examen macroscopique, de dire si le processus avait affecté une marche chronique ou aiguë.

La forme chronique, avec hématologie caractéristique de la leucémie chronique, s'accompagne dans la presque totalité des cas d'hépato-splénomégalie intense et d'altérations microscopiques également accusées, à type leucémique, de tous les organes hématopoïétiques ; les formes subaiguës et aiguës, par contre, ont présenté presque toujours une augmentation du volume du foie et de la rate beaucoup plus modeste, ou bien une simple splénomégalie sans participation hépatique, ou bien (surtout dans les formes suraiguës) l'intégrité macro et microscopique de ces deux organes.

Dans ces cas, pourtant, comme du reste dans tous les autres, la moelle osseuse a toujours été le siège de lésions profondes. Nous exposerons plus loin les raisons pour lesquelles nous insistons particulièrement sur ce dernier fait.

En définitive, même du point de vue anatomo-histopathologique, nous avons été à même de mettre en évidence des syndromes très divers, correspondant aux évolutions différentes de la maladie.

De telles constatations, jointes à celles déjà exposées à propos de l'étude clinique et hématologique, démontrent très clairement que les *formes chroniques et les formes aiguës de la leucémie expérimentale ne représentent pas des éventualités fortuites et sans signification, puisque chacune d'elles évolue avec son cortège de manifestations cliniques, hématiques et histopathologiques particulier et suffisant à lui faire assigner une individualité incontestable.*

Analogies avec la leucémie myéloïde humaine. — Après ce bref exposé des éléments qui distinguent les processus morbides

que nous avons provoqués expérimentalement, la première question qui se présente à l'esprit est de savoir si ces processus présentent réellement les caractères fondamentaux nécessaires pour les faire admettre parmi les formes leucémiques. Nous croyons pouvoir répondre affirmativement, car ils se présentent avec les particularités suivantes, qui sont les mêmes que celles qui servent à la classification des leucémies humaines :

1° Les lésions anatomiques systématisées intéressent tous les organes hématopoïétiques et les amènent à une transformation complète en un tissu myéloïde ;

2° Ces lésions ne sont pas réversibles ;

3° Le sang périphérique subit la transformation leucémique typique ;

4° Éventuellement, on peut voir des infiltrations de cellules myéloïdes dans les tissus les plus divers.

Il ne peut donc plus exister le moindre doute : les processus que nous avons étudiés sont des processus leucémiques vrais, et plus précisément des processus de leucémie myéloïde.

Après avoir énuméré les raisons qui nous permettent de dire qu'il existe, pour la leucémie de la souris, des formes chroniques et des formes aiguës qui doivent être tenues pour différentes entre elles, ainsi qu'on le fait dans la leucémie humaine, il devient intéressant de chercher s'il est possible d'établir quels sont *les facteurs qui entrent dans le déterminisme de ces deux formes.*

Un premier élément, d'une importance capitale, est fourni par les tables résumant les expériences poursuivies par Furth (3), bien qu'elles aient été menées pour d'autres buts ; cet élément tient à la quantité de substance (cellules vivantes) inoculée. Ces tables de Furth (3) nous apprennent, en effet, non seulement que la dose de substance infectante est très importante pour obtenir un résultat positif, mais encore que la proportion de formes aiguës est d'autant plus forte que l'injection est plus massive.

Un deuxième facteur, sur la signification duquel nous avons déjà attiré l'attention, en commençant ce travail, consiste en la voie d'inoculation ; il est, en effet, hors de doute que les syndromes leucémiques succédant à l'inoculation sous-cutanée ont, en général, une allure chronique.

Mais *l'élément qui, d'après ce que nous a appris notre expérimentation, occupe la première place dans le déterminisme des diverses formes d'évolution est la condition même de l'animal qui vient d'être inoculé.*

Bien entendu, il ne nous est pas possible de définir quelle est cette condition, mais il est certain que, au cours de nos recherches, pour lesquelles simultanément des animaux de même souche et de même poids ont été inoculés avec la même quantité de substance infectante et par la même voie, il ne peut être invoqué que des facteurs inhérents à l'animal lui-même ; cela seul peut expliquer l'apparition absolument imprévisible des formes tantôt chroniques, tantôt aiguës.

Nous en arrivons maintenant au point qui nous a intéressé au premier chef, celui des *analogies possibles de la leucémie myéloïde transmissible de la souris et de la leucémie myéloïde de l'homme.*

Nous voulons signaler avant tout, pour éviter tout malentendu, qu'établir des analogies ne veut point dire établir des identités pathogéniques et encore moins étiologiques : on sait que des manifestations absolument comparables peuvent être l'expression de phénomènes totalement différents.

Une *première analogie fondamentale* est l'existence de formes chroniques et aiguës de la leucémie myéloïde de la souris.

Du point de vue clinique, les analogies les plus caractéristiques peuvent se résumer ainsi : la forme chronique comporte, absolument comme la forme humaine, une splénomégalie accentuée (symptôme dominant), une hépatomégalie, une anémie modérée ; la forme aiguë présente, au contraire, une anémie grave et précoce, un amaigrissement rapide, une splénomégalie modérée, une tendance marquée aux hémorragies.

En outre, alors que la forme chronique présente une uniformité relativement constante dans son développement, la forme aiguë revêt, au contraire, les aspects les plus variables, ce qui s'observe également dans la leucémie aiguë de l'homme, et l'on peut voir des formes suraiguës sans aucune participation spléno-hépatique.

On ne saurait concevoir d'analogies cliniques plus prononcées.

Du point de vue histologique, la première analogie importante est la suivante : quelle que soit la forme clinique, *l'organe qui est toujours et le plus intensément atteint est la moelle osseuse.* Ses lésions microscopiques, comme du reste celles des tissus spléniques et hépatiques, offrent une telle ressemblance avec celles de la leucémie humaine que la distinction est excessivement difficile, et dans quelques cas impossible.

Il reste à prendre en considération les analogies des aspects hématologiques, qui ont été peut-être les plus suggestives et les plus accentuées. Pour nous en rendre compte, il suffira de lire les figures ci-contre. Ces figures, d'ailleurs, ne prétendent pas représenter tous les aspects de la forme aiguë.

Nous avons déjà dit que non seulement on a constaté l'*hiatus leucæmicus* (presque constant dans les formes aiguës), mais aussi la présence dans la circulation de cellules en mitose, la discordance entre l'état de maturation du cytoplasme et du noyau, l'extraordinaire variabilité des caractéristiques (dimensions, granulations, affinités tinctoriales) des cellules jeunes.

Des *conclusions solides* peuvent être édifiées sur les seuls éléments rapportés jusqu'ici et qui nous semblent revêtir le plus haut intérêt, du moins au point de vue purement biologique :

1° Il est prouvé que, chez l'animal, le même facteur étiologique est capable de provoquer chez des sujets divers, dans les mêmes conditions, des processus leucémiques myéloïdes chroniques ou aigus ;

2° Il est prouvé que, chez l'animal, des tableaux cliniques, hématiques et histopathologiques de leucémie myéloïde aiguë, comparables sous tous les angles à ceux de l'homme, peuvent être obtenus sans intervention primaire ou secondaire d'agents microbiens ou de virus filtrables ;

3° Il est prouvé que, dans le déterminisme de l'une ou de l'autre forme, un rôle décisif est dévolu non seulement aux facteurs exogènes, mais surtout aux conditions intimes de l'individu inoculé et dont la nature nous échappe actuellement.

Il s'agit maintenant de voir si ces résultats expérimentaux peuvent contribuer à rendre plus clairs quelques points des plus obscurs du problème des leucémies humaines.

Nous pensons en vérité que, toutes réserves nécessaires quand on pénètre dans un pareil domaine étant faites, quelques-uns des arguments exposés peuvent être utilisés, et avant tout à propos du problème compliqué des rapports entre les leucémies chroniques et les leucémies aiguës.

En fait, comme il a déjà été dit, ces deux formes principales sont jugées par les uns de même nature et considérées par les autres comme tout à fait indépendantes. Selon ces derniers auteurs, les formes aiguës seraient toujours d'origine infectieuse (Gilbert et P. Émile-Weil) (6).

C'est précisément à propos de ce dernier point que nous pouvons faire état des résultats de nos expériences : puisqu'en effet la possibilité de tableaux leucémiques aigus sans participation d'un agent infectieux quelconque a été démontrée chez l'animal, puisqu'il a été également démontré que, dans la grande majorité des leucémies s'accompagnant d'infection, la maladie sanguine préexistait, puisque enfin, en général, une infection primaire donne tout au plus une réaction leucémoïde et non la leucémie, il nous semble que l'hypothèse selon laquelle la leucémie humaine doit être nécessairement liée à une infection perd beaucoup de sa valeur.

La théorie opposée, qui considère les leucémies chroniques et aiguës comme de même nature, non seulement semble corroborée parfaitement par les résultats de l'expérimentation, mais aussi paraît expliquer plusieurs observations cliniques.

En effet, d'une part nos expériences démontrent l'identité étiologique indubitable chez la souris ; d'autre part, il est fréquent de voir chez l'homme une leucémie typiquement chronique se terminer par une phase leucémique aiguë.

Il est évident que cette question si complexe ne peut être actuellement résolue en pathologie humaine, étant donné que nous manquons de tout élément décisif pouvant servir de point de départ à une interprétation valable ; mais ce sont là précisément les raisons qui nous ont incité à publier ces premiers résultats, convaincu qu'ils peuvent être, par leur netteté et par leur absolue similitude avec la leucémie humaine, d'une utilité incontestable à ceux qui, comme nous, cherchent à éclairer ce difficile problème.

II

La deuxième partie de cet article — nous l'avons déjà dit — sera relative à l'*histogenèse* et à la *nature* des leucémies myéloïdes transmissibles que nous avons étudiées.

Pour tout ce qui a rapport à l'histogenèse des leucémies humaines, dont la connaissance est si utile pour l'interprétation de la nature de la maladie, nous possédons malheureusement des notions encore trop rudimentaires.

Il est, en effet, évident que toutes les recherches histologiques n'ont pu être pratiquées qu'à des étapes très avancées du mal et qu'il est rare de surprendre le processus à un stade relativement précoce.

C'est la raison pour laquelle tout ce que nous savons actuellement et qui sert de base aux conceptions relatives à la leucémie n'est fondé que sur des faits d'analogie. Comme le dit bien Nægeli (7) : « *Fur die Auffassung der Myelosen ist es von allergrösster Wichtigkeit, dass die gleiche myeloische Milz, die gleichen Myelozytenformationen in adventitiellen Gewebe an allen nur möglichen Orten auch beim normalen Embryo und bei der heilbaren Anæmia pseudoleucæmica infantum nachgewiesen werden, und dabei in einem so hohen Grade, dass niemand einen Unterschied gegenüber leukämischen Veränderungen feststellen könnte.* » (Pour la compréhension des myéloses, il est de la plus haute importance d'avoir démontré que, aussi bien dans certains organes de l'embryon normal qu'au cours de l'anémie pseudoleucémique infantile, on retrouve la même métaplasie myéloïde au niveau de la rate, au niveau de l'adventice des vaisseaux sanguins et dans toute l'économie, et ceci à un tel point qu'on ne peut déceler aucune différence avec les altérations de la leucémie.)

De tels faits, évidemment dignes de considération, ne pourront constituer, à notre avis, un élément définitif tant qu'il n'aura pas été démontré que les conditions que nous venons d'énumérer ont la même signification que celles des leucémies véritables ; pour le moment, la seule notion qui nous paraît véritablement valable est que certaines de ces modifications sont réversibles et les autres constamment irréversibles. Cela nous rend très sceptique quant à l'identité de leur nature.

Il est naturel que les auteurs qui ont traité de la question aient dû recourir à des analogies puisque jusqu'ici tout élément anatomique qui affirmerait la genèse autochtone des formations leucémiques de l'homme ou au moins de l'animal fait défaut. Ferrata (8 et 8 *bis*), seul, a apporté au débat des faits histologiques qu'il a brillamment interprétés. Après avoir mis en évidence, dans le sang circulant du malade atteint de leucémie myéloïde, des cellules mésenchymateuses indifférenciées (qu'il a appelées hémohistioblastes) à évolution granulocytaire, il a révélé la présence de la même cellule, douée de la même fonction granulocytopoïétique, dans certains organes leucémiques (particulièrement au niveau de la rate), et il en a tiré la conclusion que ce fait représente « le document anatomique incontestable de la fonction hémoblastique de la cellule dite adventicielle, fonction admise par tous *théoriquement* pour expliquer l'histogenèse des leucémies ».

Nous ne croyons pourtant pas que ces résultats, quelque grande que soit leur valeur, jouent précisément en faveur de l'origine autochtone des productions leucémiques ; comme nous le verrons par la suite, ils peuvent être utilisés sans difficultés pour une interprétation quelque peu différente de celle qu'adoptait notre Maître.

De toutes manières, avertis de l'incertitude des notions actuelles sur l'histogenèse des leucémies humaines, nous avons voulu obtenir des documents plus clairs et plus fidèles en nous adressant, dans ce but, à l'étude des leucémies myéloïdes transmissibles de la souris.

Ce que nous avons pu ainsi recueillir n'est toujours qu'un argument d'analogie par rapport à la pathologie humaine ; mais l'avantage manifeste de cet argument est d'avoir été tiré d'un processus typiquement leucémique et superposable à celui de l'homme, au point qu'il peut en constituer un véritable *modèle* expérimental.

Histogenèse. — Il n'est pas besoin de rappeler que le développement de l'histogenèse a pu être suivi pas à pas par l'examen d'animaux sacrifiés à distance variable de l'inoculation, et dont les altérations sanguines étaient arrivées à des stades différents.

Le fait qui nous a semblé revêtir la plus grande importance et qui se trouve à la base

du processus histogénétique est le suivant : *La leucémie n'a jamais pu être transmise, sinon par le moyen de cellules vivantes.* Cette même conclusion avait été donnée par Furth (3) et Kaalund-Jorgensen (9) comme résultat de leur expérimentation sur la leucémie myéloïde, et par Richter et MacDowell (10), Furth, Seibold et Rathbone (4), d'autres encore, sur la leucémie lymphoïde. Ce qui démontre clairement que, pour ce qui est de la transmissibilité de cette affection, les mêmes lois sont valables qui régissent les néoplasies typiques des mammifères (Rössle) (11) et que, seules, les cellules introduites dans l'organisme se reproduisent.

Au cours de l'étude des modalités histogénétiques, il est essentiel de faire la distinction entre les leucémies déterminées par l'injection sous-cutanée et celles qui se développent après une injection intraveineuse.

L'introduction par voie sous-cutanée donne lieu, dans la plupart des cas, à la formation d'une tumeur myélomateuse au point d'injection, suivie, dans un nombre de cas moindre, de leucémie myéloïde, qui apparaît toujours — et ceci nous paraît d'un intérêt remarquable — à un intervalle variable de la manifestation tumorale, et quand celle-ci est déjà considérablement développée.

Les examens histologiques pratiqués en série sur ces animaux sacrifiés à des stades différents, suivant le volume atteint par la masse tumorale et la gravité des altérations sanguines, ont permis de voir, à propos des altérations leucémiques des organes que : en général, dans les cas de tumeurs de dimensions moyennes (petite noisette), dans lesquels très souvent les altérations sanguines sont absentes, on ne rencontre aucune trace d'infiltration leucémique des organes ; dans les cas où la tumeur a acquis un développement considérable et où une altération leucémique du sang circulant est plus ou moins manifeste, on retrouve l'infiltration leucémique des organes hématopoïétiques, qui, tout en étant toujours plus prononcée dans la moelle osseuse, prend au niveau du foie et de la rate une importance très différente suivant les cas et proportionnelle au volume de la tumeur et à l'intensité de sa tendance envahissante ; enfin, chez les animaux sacrifiés à la période terminale, porteurs de tumeurs remarquablement volumineuses et présentant des altérations typiques du sang, l'envahissement des organes a toujours été complet et massif.

Comment peut-on interpréter ces données ?

On peut considérer comme certain que, *dans tous ces cas, la leucémie est toujours secondaire à la tumeur et les altérations leucémiques des organes, dont l'expression la plus complète se trouve toujours dans la moelle osseuse, trouvent leur origine dans les éléments provenant de la tumeur myélomateuse.*

L'injection intraveineuse suivie, comme nous l'avons déjà dit, dans la plus grande partie des cas, de l'apparition de syndromes leucémiques purs, a permis de mettre en lumière les faits suivants :

1° Les éléments cellulaires introduits par voie intraveineuse disparaissent bientôt de la circulation pour se localiser dans les organes hématopoïétiques et particulièrement dans la moelle osseuse ;

2° L'organe qui présente les premières altérations leucémiques facilement constatables est la moelle osseuse, avec une remarquable constance, et c'est également ce tissu qui est le plus intensément atteint ;

3° La moelle osseuse est en général nettement altérée au moment où l'envahissement leucémique du foie et de la rate est encore ou absolument manquant ou seulement tout au début ;

4° Le foie et la rate sont le siège de lésions irrégulières et variables, en rapport avec leur envahissement leucémique : tantôt ces lésions prédominent dans l'un des deux organes, tantôt elles font absolument défaut dans le foie et atteignent une intensité particulière dans la rate et — comme toujours — dans la moelle. Dans tous les cas, l'infiltration leucémique du foie et de la rate se voit bien plus tard que dans celle de la moelle.

Il a été particulièrement aisé de suivre les étapes du processus leucémique du foie ; dans cet organe, les lésions précoces sont représentées par de rares cellules leucémiques (deux ou trois par champ microscopique), bien isolées entre elles et situées dans la lumière des capillaires hépatiques. Les étapes successives ont été en somme uniquement caractérisées par l'augmentation progressive du nombre des cellules, toujours localisées dans l'intérieur des capillaires, sans aucun rapport intime avec

les éléments endothéliaux et sans jamais pénétrer dans les espaces intercellulaires hépatiques. Dans quelques cas de lésions au début, nous avons eu l'impression que, malgré l'infiltration déjà perceptible, celle-ci ne présentait pas une disposition uniforme et que, au contraire, il existait des zones où les capillaires étaient vides ou pauvres en éléments.

On comprendra que, dans une étude de ce genre, nous ayons attribué une importance particulière à l'évaluation précise des *modifications des cellules réticulo-endothéliales, ou mésenchymateuses, en rapport avec la formation du tissu leucémique extramédullaire* (*foie, rate*). C'est justement sur la possibilité hémato-poïétique de ces éléments, qui atteindraient dans les états leucémiques leur plus haut degré, que se base toute la question. En effet, Nægeli (7) dit : « *Die myeloischen Bildungen entstehen autochton und können daher nur von Mesenchymzellen abgeleitet werden.* » (Les formations myéloïdes ont une origine autochtone et ne peuvent dériver par conséquent que des cellules mésenchymateuses.) Et Ferrata (8 *bis*) : « C'est la cellule fixe, réticulo-entothéliale qui retrouve toutes ses propriétés cyto-hématogènes, soit en se mobilisant sous la forme d'hémocytoblaste... soit en se libérant alors qu'elle est encore spécifiquement cyto-hématogène dans sa phase morphologique histiocytaire. » Pour obtenir des notions si possible plus précises sur l'état de ces cellules réticulo-endothéliales, nous avons employé, en même temps que les techniques usuelles d'examens morphologiques, la coloration vitale, qui nous a permis de constater que ces cellules, dans le foie comme dans la rate, examinées à des moments divers du processus d'envahissement leucémique, n'ont jamais présenté le moindre aspect pouvant faire soupçonner leur mobilisation ou leur différenciation.

Ces conclusions, qui s'accordent parfaitement avec celles que nous avons déjà établies à propos de la leucémie des poulets (Storti et De Filippi) (12), acquièrent à notre avis une importance considérable, car il nous semble peu vraisemblable qu'un processus cyto-hématogène des cellules réticulo-endothéliales aussi intense puisse avoir lieu au cours de la leucémie et rester à ce point inaccessible à une investigation histologique appropriée.

En définitive donc, nous conclurons :

La leucémie est produite par la multiplication des cellules inoculées ;

L'organe atteint le premier et le plus intensément est la moelle osseuse ;

Le tissu leucémique extramédullaire, c'est-à-dire celui qui infiltre le foie et la rate, provient probablement des éléments leucémiques nés au niveau de la moelle ou, à la rigueur, de quelques rares cellules parvenues dans ces organes au moment de l'injection.

Nature du processus leucémique. — Les arguments que nous venons d'énumérer, en faveur de la transmissibilité de la maladie par le seul moyen de cellules vivantes et en faveur de la production du tissu leucémique par multiplication des éléments inoculés, nous semblent plus que suffisants, associés aux autres données relatives à l'histogenèse, pour nous faire admettre l'hypothèse de la nature néoplasique de ces leucémies.

A ce propos, il devient alors nécessaire de rechercher s'il existe d'autres aspects considérés jusqu'ici comme caractéristiques, mais d'une façon non absolue, des néoplasies proprement dites. Nous allons examiner pour cela, en premier lieu, ce qui a rapport à l'élément cellulaire isolé et, ensuite, ce qui a rapport au tissu dans sa complexité.

L'élément cellulaire qui caractérise le sang et le tissu de ces leucémies présente un aspect tout particulier, étant donné surtout ses dimensions notables et la présence de granulations azurophiles exceptionnellement volumineuses, aspect qui leur a fait donner par Furth (3) le nom de *myélocytes malins.* Selon la nomenclature de l'école à laquelle nous appartenons, ces cellules devraient être désignées sous le nom de myéloblastes ; elles sont, sans aucun doute, profondément anormales, par leurs dimensions, leur rapport nucléo-plasmatique et aussi par les caractères de la mitose. Cela ressort également d'un travail qu'à ce propos nous sommes actuellement en train de terminer.

De même, elles présentent des variations extraordinaires suivant qu'elles sont vues dans des processus d'allure chronique ou, au contraire, aiguë. Dans ces derniers cas, elles prennent souvent un aspect anormal, comparable à celui des paramyéloblastes ou des myéloblastes monocytoïdes, etc., de la leu-

cémie aiguë humaine. A notre avis, ce fait est loin d'être dénué d'intérêt puisqu'il révèle avant tout un autre point commun avec la leucémie humaine, en deuxième lieu une évolution fréquemment observée dans les néoplasies typiques (variabilité morphologique de la cellule caractéristique avec persistance de sa physionomie fondamentale) et enfin la difficulté de classer les éléments cellulaires des leucémies aiguës, qui sont probablement identiques — comme le démontre bien l'expérimentation — à ceux qui caractérisent les formes chroniques.

Les modifications fonctionnelles de ces cellules se manifestent, par ailleurs, par l'impuissance à la maturation *in vitro* (Barnes et Furth) (13).

Les *anomalies cellulaires profondes* observées au cours des leucémies expérimentales que nous avons provoquées concordent parfaitement avec celles que des recherches déjà anciennes (Banti) (14 et 14 *bis*) et d'autres plus récentes [Andres et Shiwago (15), Kress (16) et d'autres] avaient mises en évidence à propos des leucémies humaines, dont les cellules ne sont donc pas « simplement des cellules jeunes, indifférenciées » — comme le voulait Ferrata (8) et plusieurs auteurs — mais au contraire des cellules manifestement atypiques.

D'autre part, on reconnaît au processus néoplasique des caractères fondamentaux : la *transplantabilité*, l'*autonomie* et l'*irréversibilité de la croissance*. Or, nous retrouvons ces propriétés dans les leucémies myéloïdes que nous avons observées. Mais il existe pourtant un autre fait qui, à notre avis, même grossièrement considéré, emporte la conviction quant à la nature tumorale de ces cellules leucémiques :

L'inoculation sous-cutanée de sang ou de liquide quelconque contenant des cellules leucémiques vivantes donne naissance in loco à une tumeur classique dans toute son acception clinique et histopathologique, avec la tendance à la nécrobiose, à l'infiltration des tissus adjacents et à la formation de métastases. *A l'inverse, l'injection intraveineuse de ces mêmes cellules tumorales donne naissance à la leucémie* (*).

(*) Que des expériences de même ordre pratiquées sur l'homme (Schüpfer) (17) n'aient donné que des résultats négatifs ne diminue pas la valeur de ces données obtenues par l'étude des animaux ; en effet, il faut rappeler que, chez l'homme, on n'a pas pratiqué ces expériences ni sur un nombre suffisant de sujets, ni dans la même condition de consanguinité. Or, on sait que la transmissibilité n'est possible (sauf — semble-t-il — qu'après avoir irradié l'animal avec des doses massives) que chez des souris de la même lignée, et ceci toujours à la condition d'injecter, au cours des premiers passages, un très grand nombre d'animaux.

A propos de métastases, il suffit de revenir aux observations de nodules myélomateux diffus, succédant à une tumeur myélomateuse sous-cutanée et constatable en l'absence de toutes lésions myélomateuses du sang et des organes hématopoïétiques.

L'*accroissement* et l'*envahissement* sont donc



Infiltration des muscles de la paroi abdominale par les cellules myéloïdes de la tumeur développée au lieu d'injection (fig. E).

incontestables pour la leucémie de la souris et également évidents, bien qu'ils affectent des degrés divers d'un cas à l'autre, dans la leucémie myéloïde de l'homme.

Banti (14 et 14 *bis*) déjà avait apporté, pour soutenir sa théorie néoplasique de la leucémie, des observations d'infiltration capsulaire, d'invasion musculaire, de lésions et de thromboses vasculaires ; récemment est venue s'ajouter toute une série de documents qui font ressortir encore plus clairement le caractère agressif du tissu leucémique et sa prédilection fréquente pour le tissu osseux et périostique. Et il ne s'agit pas, malgré ce que répon-

dait Nægeli (7) à Banti, de simples faits de compression sans aucun caractère tumoral mais bien, comme l'ont confirmé, entre autres, les récents travaux d'Apitz (18) et de Constanzi (19), de véritables dissociations des faisceaux musculaires avec pénétration des cellules myéloïdes à l'intérieur du sarcolemme et dégénérescence secondaire graisseuse et vacuolaire des fibres [Apitz (18), fig. 4], de lyse des trabécules osseux, en un mot de tableaux histopathologiques qui ne se distinguent en rien de ceux que l'on voit dans les néoplasmes typiques.

Une autre particularité qui caractérise en général le processus néoplasique est le *bouleversement structural présenté par l'organe atteint* ; à cet égard, on ne peut découvrir la moindre différence entre les leucémies de la souris, si évidemment de nature tumorale, et celle de l'homme que, jusqu'à présent, on considérait comme une pure hyperplasie.

Nous nous demandons même, à ce propos, s'il est possible d'imaginer une lésion plus profonde que celle où (comme par exemple dans la transformation myéloïde de la rate et des ganglions lymphatiques au cours de la leucémie myéloïde ou, au contraire, la transformation lymphatique de la moelle osseuse au cours de la leucémie lymphatique) le tissu normal a complètement disparu et s'est vu substituer un autre de constitution cytologique et structurale totalement différente. Dans un état d'hyperplasie devrait être conservée au moins la structure harmonique de l'organe.

Nous arrivons maintenant à la question capitale de la *formation par métastases ou par colonisation du tissu leucémique extramédullaire*, mais nous n'en parlerons pas, puisqu'elle a déjà été exposée à propos du processus histogénétique ; nous reprendrons, au contraire, plus loin tout ce qui, à ce propos, se rapporte à la leucémie humaine.

En conclusion, tous les éléments fondamentaux peuvent se retrouver qui imposent la reconnaissance de la leucémie myéloïde transmissible de la souris comme étant une maladie de nature néoplasique, ou du moins de nature absolument comparable à celle des néoplasmes typiques transmissibles des mammifères.

Quels sont, maintenant, les *faits d'ordre général observés au cours de nos recherches sur cette leucémie expérimentale*, véritable « reproduction » de la leucémie humaine ?

En premier lieu, à notre avis, il faut placer l'existence de processus leucémiques parfaitement superposables à ceux de l'homme, mais pour lesquels la nature hyperplasique ne peut être envisagée.

Ce fait, bien qu'il soit actuellement valable seulement chez la souris, nous semble déjà suffisant par lui-même pour faire admettre que, même en pathologie humaine, il n'est pas indispensable de recourir à la théorie de l'hyperplasie pour expliquer un processus leucémique, sa genèse et ses aspects.

Un deuxième fait, lui aussi d'une portée notable, est celui-ci :

La possibilité d'apparition, à la suite d'une injection intraveineuse d'éléments cellulaires vivants déterminés, d'une affection néoplasique généralisée d'emblée à toute la moelle des os et caractérisée par l'absence (ou l'inapparence) de formations primaires, l'aptitude de ces cellules à se reproduire tumultueusement dans les vaisseaux sanguins (ce qui n'arrive dans aucune autre néoplasie), et enfin la régularité à diffuser des métastases dans les autres organes hématopoïétiques (foie, rate, ganglions).

Ces données permettent également une autre considération : la leucémie de la souris est un processus néoplasique d'un type un peu particulier qui se distingue de néoplasies typiques par les caractères que nous venons de signaler.

Un troisième fait, enfin, non dénué d'intérêt, est l'existence de leucémies certainement secondaires à des tumeurs myélomateuses primitives.

Dans ces derniers cas, nous avons la certitude que la lésion leucémique des organes hématopoïétiques est due aux métastases tumorales, et pourtant ces lésions ne présentent aucune disposition nodulaire (comme cela se voit dans les métastases communes), mais, au contraire, l'aspect classique de la leucémie, qui suivant les idées actuelles serait étiquetée hyperplasie typique.

Ces prémisses si importantes établies, voyons comment on peut explorer, à la lumière des plus récents documents expérimentaux et cliniques, certains points du problème de l'histogenèse et de la nature de la leucémie humaine.

Nous allons examiner d'abord les arguments avancés par les partisans de la théorie hyperplasique.

On peut en faire deux catégories, l'une d'ordre négatif et, l'autre, d'ordre positif.

Nous avons déjà parlé des processus histologiques sur lesquels s'appuyait Banti (14) pour établir les caractères agressifs du tissu leucémique, et nous avons dit comment, interprétées diversement par Nægeli (7) et d'autres, elles peuvent aujourd'hui être pleinement corroborées.

Mais le point le plus discuté est celui relatif à l'histogenèse du tissu leucémique extra-médullaire. En effet, les partisans de la théorie hyperplasique se demandent :

Comment on peut s'expliquer l'extraordinaire régularité de la disposition des formations leucémiques si on suppose qu'elles sont métastatiques ? « les métastases hématogènes devraient apparaître avec beaucoup moins d'uniformité » (Nægeli) (7) ;

Comment on peut s'expliquer l'envahissement leucémique par « la théorie des métastases, dans les formes où il n'existe pas de leucémie du sang circulant » ? (Ferrata) (8 *bis*).

Nous répondrons simplement en revenant à nos résultats expérimentaux qui montrent que les infiltrations myéloïdes du foie et de la rate, bien que leur genèse par métastases ou colonisation soit incontestable, présentent constamment une disposition des plus régulière.

L'observation du même fait en pathologie humaine ne peut donc plus être considérée comme une étrangeté ni demeurer inconciliable avec la théorie des métastases.

En ce qui concerne la deuxième objection, il suffira de dire, d'une part, que, dans toutes les formes dites aleucémiques, il existe en circulation une très petite quantité de cellules leucémiques et, d'autre part, que dans les tumeurs connues, dont la diffusion métastatique hématogène est hors de doute, on ne retrouve jamais de cellules tumorales dans le sang, et cela même dans les cas où les métastases sont exceptionnellement étendues.

On a encore soulevé contre la théorie néoplasique un argument constitué par la *naissance simultanée du processus leucémique en différents lieux*, ce qui contraste nettement, suivant les partisans de la théorie hyperplasique, avec la *naissance primairement unique des néoplasmes typiques*.

Cet argument lui-même perd une grande partie, pour ne pas dire la totalité, de sa valeur en face des constatations suivantes :

1° La leucémie transmissible des mammifères, bien que sa nature néoplasique soit certaine, débute comme une lésion systématisée de la moelle osseuse ;

2° Il est démontré, même en pathologie humaine, que « la constitution d'une masse tumorale nettement individualisée peut faire défaut dans des cancers authentiques, comme la mastite carcinomateuse, la lymphosarcomatose » (Oberling et Guérin) (20).

Tels sont les arguments d'ordre négatif ; traitons maintenant des arguments positifs.

Sans aucun doute, le plus intéressant est celui que Ferrata tire de l'existence dans les foyers leucémiques des cellules indifférenciées en évolution cyto-hématogène et qu'il considère comme la preuve irréfutable de la genèse autochtone des formations leucémiques.

Néanmoins, sans mettre en doute les constatations de notre Maître, nous croyons pouvoir les interpréter d'une manière toute différente. En effet, du moment que de tels hémohistioblastes en évolution granulocytaire sont présents dans le sang circulant du leucémique, ceux que l'on obtient par ponction de la rate pourraient être eux-mêmes aspirés par le sang ; de même, étant donné que ce fait est encore plus typique pour la moelle osseuse, il ne peut rien y avoir d'étrange à ce qu'on le rencontre dans les tissus leucémiques (véritable moelle) au niveau du foie et de la rate, que ces tissus soient d'origine métastatique ou non.

En revanche, il faut alors demander aux partisans de la doctrine hyperplasique s'il n'est pas plus inexplicable encore qu'un processus tumultueux de différenciation des cellules mésenchymateuses et réticulo-endothéliales, tel que celui qu'ils supposent avoir lieu dans la leucémie, ne manifeste sa présence, à quelque stade que ce soit, par le plus petit signe histologique. Et aussi s'ils ne voient pas là un fait digne d'émerveillement que — étant donné que les cellules mésenchymateuses sont dotées dans tout l'organisme du même potentiel hématogène — le phénomène hyperplasique, au lieu d'être la conséquence d'une

action d'ordre général, se déroule seulement au niveau de certaines zones déterminées (moelle, rate, foie) ou bien au niveau de zones complètement inhabituelles, épargnant rigoureusement les autres parties du même système cellulaire.

Par contre, il n'est pas rare de voir, dans les processus néoplasiques à diffusion métastatique sûre, le même comportement. Pour certains d'entre eux, nous connaissons bien la régularité à diffuser des métastases seulement dans des organes déterminés. (Voy., par exemple, prostate et système osseux.)

Pour en finir avec cette brève discussion sur la théorie métastatique, nous ne saurions passer sous silence les cas de leucémie myéloïde avec aplasie ou fibrose médullaire, exceptionnels et donc impuissants à infirmer la règle, mais difficiles à expliquer aussi bien avec l'hypothèse métastatique qu'avec la théorie hyperplasique. Ces cas peuvent être interprétés de deux façons :

Ou bien en faisant appel à la possibilité — que nous ne pouvons réfuter après la démonstration faite par Furth (3) et nous-même qu'un petit nombre de cellules leucémiques peut provoquer la leucémie — qu'une lésion primaire et impossible à repérer au niveau de la moelle soit à l'origine de la localisation splénohépatique, comme cela se voit dans certaines généralisations cancéreuses consécutives à des noyaux primitifs microscopiques ; ou bien en admettant — comme le faisait Banti (14) — que l'organe atteint le premier ait réagi par la fibrose, d'une façon analogue à ce qui se voit pour les lésions primaires de certaines néoplasies avérées (lymphosarcomatoses).

Évidemment, la théorie hyperplasique ne peut non plus être utilisée ; d'autre part, elle est nettement en contradiction avec les cas dans lesquels le processus leucémique respecte complètement le système hématopoïétique [leucémie lymphatique à localisation uniquement cutanée (Rössle) (21)] ou n'en occupe qu'un organe [leucémie à localisation uniquement splénique (P.Émile-Weil et collaborateurs) (22)].

Nous en arrivons alors à un autre point particulièrement important du problème de la nature des leucémies, celui de l'*existence des leucémies secondaires à des tumeurs* myélomateuses ou lymphomateuses, c'est-à-dire de *leucémies d'origine métastatique.*

Les partisans de la théorie hyperplasique ont toujours rigoureusement nié cette éventualité en avançant que, dans aucun de ces cas, il ne s'agissait de véritables tumeurs, mais seulement d'infiltrations massives par le tissu leucémique lui-même répandu dans tout l'organisme (Ferrata) (8 *bis*). Nægeli (7) est encore plus exclusif, et il dit à ce sujet : « *Es gibt keine lokalisierten Tumoren mit Leukämie, keine Sarkoleukamien, es gibt nur generalisierte leukämische Affektionen, die stellenweise stärker aggressiv auftreten.* » « *Es gibt daher keine symptomatische Leukämie.* » (Il n'existe pas de tumeurs localisées avec leucémie concomitante, pas de sarcoleucémie, il existe seulement des affections leucémiques généralisées qui se comportent en certains lieux d'une façon plus agressive. Il n'existe pas de leucémies symptomatiques.) Cette question peut être actuellement, grâce à l'expérimentation et à quelques très récentes études cliniques, tranchée ou au moins considérablement éclairée. En effet, chez l'animal, non seulement il existe des leucémies sûrement secondaires à une tumeur primitive [Furth (3), Kaalund-Jorgensen (9) et nous-même], mais aussi ces leucémies se comportent d'une façon absolument identique à celle des leucémies pures. Chez l'homme, le même fait, depuis si longtemps discuté, apparaît aujourd'hui hors de doute d'après les documents précis d'Evans et Leucutia (23) (cas 1), de Borchardt (24) et d'Apitz (18) (cas 7, 8, 10), qui prouvent avec évidence que la tumeur préexistait à toute altération leucémique du sang ou des organes.

Il reste enfin la question de la *durée* invoquée par certains auteurs (Nægeli) (7) comme argument défavorable à la nature néoplasique de la leucémie. Si cet argument est indéniablement digne de considération, il ne nous paraît pas décisif parce que, de même que dans les tumeurs véritables le même type de néoplasme peut avoir une évolution tantôt chronique (dix ans) tantôt rapide, se terminant en quelques semaines ; de même, dans la leucémie myéloïde, on voit côte à côte des formes très prolongées et des formes très aiguës.

Nous insisterons sur ce que, de l'étude des leucémies transmissibles des mammifères, le fait qui ressort avec le plus d'importance est la preuve que tous ces processus leucémiques,

identiques à tous points de vue à ceux de l'homme, sont de nature néoplasique certaine. En effet, l'argument principal élevé contre cette origine était basé sur le problème suivant, qui jusqu'ici avait été résolu par la négative : *existe-t-il des processus de nature néoplasique avérée pouvant reproduire en tout le processus leucémique ?*

Aujourd'hui, au contraire, nous pouvons répondre avec certitude affirmativement.

A l'inverse, nous pouvons maintenant demander aux défenseurs de l'hyperplasie s'il existe des processus de nature hyperplasique avérée reproduisant le tableau de la leucémie et qui soient, comme elle, irréversibles.

En ce qui touche à la leucémie myéloïde humaine, ce que nous pouvons affirmer de mieux, après ce bref exposé, peut se résumer ainsi :

1° Atypie des cellules leucémiques avec altération de leur fonction et irréfrénabilité de leur processus de division ;

2° Bouleversement structural profond des organes atteints et caractère malin de la prolifération leucémique ;

3° Existence certaine de leucémies secondaires à des tumeurs, c'est-à-dire d'origine métastatique ;

4° Défaut de tout document histologique démontrant la formation autochtone du tissu leucémique extramédullaire.

En terminant, rappelons la grande valeur de cet argument : *la parfaite ressemblance des leucémies humaines et des leucémies transmissibles des mammifères.*

Associé aux faits que nous avons rapportés, il ne permet sans doute pas une conclusion absolue, mais du moins il oblige à reprendre la question et à envisager avec plus de raisons la vérité de l'ancienne hypothèse de Bard (25), Banti (14 et 14 *bis*), Ribbert (26) et d'autres sur la nature néoplasique du processus leucémique.

Bibliographie.

1. ELLERMANN, *Leucosis of Fowls and Leucemia problems*, London, 1921.
2. FURTH, *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, t. XXXI, p. 923, 1934.
3. FURTH, *Journ. of exp. Med.*, t. LXI, p. 423, 1935.
4. FURTH, SEIBOLD et RATHBONE, *Am. Journ. of Cancer*, t. XIX, p. 521, 1933.
5. ÉMILE-WEIL et ISCH-WALL, *Annales de méd.*, 1931.
6. GILBERT et ÉMILE-WEIL, *Arch. méd. exp.*, t. XI-XVI, p. 904, 1899.
7. NÆGELI, *Blutkrankheit u. Blutdiagnostik*. Springer, Berlin, 1931.
8. FERRATA, *Hæmatologica*, fasc. 2, 1921.
8 *bis*. FERRATA, *La Emopatie*. Soc. Edit. Libraria, Milan, 1935.
9. KAALUND-JORGENSEN, *Acta radiologica*, supplément XXIX, 1936.
10. RICHTER and MAC DOWELL, *Journ. of exp. Med.*, t. LVII, p. 1, 1933.
11. RÖSSLE, *Sitzgsber. preuss. Akad. Wiss., Physik. mat. K.*, I, 1936.
12. STORTI und DE FILIPPI, *Folia Hæmatologica*, 1937.
13. BARNES and FURTH, *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, t. XXXIII, p. 386, 1935.
14. BANTI, *Centralbl. f. all. Path. u. path. Anat.*, Bd. XV, p. 1, 1904.
14 *bis*. BANTI, *Atti Congresso dei Patologi*, Pisa, 1913.
15. ANDRES et SHIWAGO, *Folia Hæmatol.*, Bd. XLIX, p. 1, 1933.
16. KRESS, *Münch. med. Woch.*, p. 1631, 1932.
17. SCHUPFER, *Riforma Medica*, 1905 ; *Voy. Ref. Folia Hæmat.*, Bd. III, p. 504, 1906.
18. APITZ, *Virch. Arch.*, Bd. CCXCIX, H. 1-2, 1937.
19. CONSTANZI, *Fisiologia e Medicina*, t. VII, p. 1, 1936.
20. OBERLING et GUÉRIN, *Paris médical*, mars 1934.
21. RÖSSLE, *Virch. Arch.*, t. CCLXXV, p. 310, 1929.
22. ÉMILE-WEIL et ISCH-WALL, *Le Sang*, 1937.
23. EVANS et LEUCUTIA, *Am. Journ. Rœntgenol.*, t. XV, p. 497, 1926.
24. BORCHARDT, *Verh. deutsch. path. Gesell.*, Bd. XXII, p. 96, 1927.
25. BARD, *Lyon médical*, t. LVII, p. 239, 1888.
26. RIBBERT, *Geschwultslehre*, Cohen. Bonn. 1904.

LES INCIDENTS CARDIO-VASCULAIRES ÉVENTUELS DE LA MÉDICATION PAR L'ACÉTYLCHOLINE

PAR

Ch. SARROUY et R. RAYNAUD
(Alger).

C'est un truisme d'affirmer que la thérapeutique se fonde scientifiquement sur la connaissance des propriétés physiologiques des drogues. Avant qu'on ne l'expérimente et l'utilise prudemment chez l'homme, tout médicament doit avoir été étudié sur l'animal. Ces enquêtes pharmacodynamiques ne sont jamais trop poussées : elles sont parfois l'occasion de surprises. Nous en avons eu la preuve récemment (1).

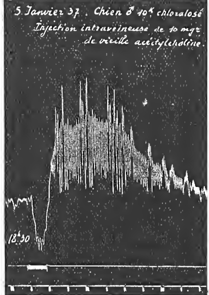
Le 5 janvier dernier, l'épuisement de notre provision d'acétylcholine nous obligeait à employer de vieilles ampoules datant de quatre ou cinq ans au moins. L'injection intraveineuse de cette solution (à la dose de 1 milligramme par kilogramme) eut un résultat tout à fait imprévu : *la substance se révéla hypertensive.*

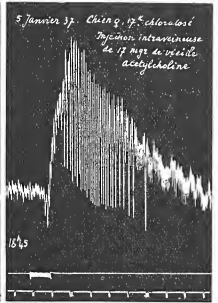
Et ceci chez deux chiens différents, exempts l'un et l'autre de toute agression antérieure. C'est à peine si l'un d'eux présenta une ébauche de dépression initiale : la courbe s'éleva de 6 à 8 centimètres de mercure au-dessus de son niveau primitif et s'accidenta de grandes oscillations ralenties « d'actionspulse », comme le montrent les tracés ci-joints.

Comment interpréter ce fait ?

Nous rappellerons d'abord quelques notions élémentaires de pharmacodynamie concernant les effets cardio-vasculaires qu'engendre, chez l'animal, l'acétylcholine injectée par voie intraveineuse.

On sait qu'à *dose faible* (soit 1/50 à 1/100 de milligramme par kilogramme) la substance produit une hypotension assez notable, mais fugace, accompagnée d'accélération du cœur. Cette tachycardie que nous avons mise en évidence était assez inattendue. Nous avons montré qu'elle ne dépend point d'une action directe de la drogue sur le cœur ou son innervation, mais qu'elle représente un phénomène correcteur dont l'hypotension elle-même suscite l'entrée en jeu, par l'intermédiaire des nerfs frénateurs sinusiens et aortiques. Nous renvoyons, pour plus de détails, à notre note de la Société de biologie (2).





(1) A. TOURNADE, CH. SARROUY et R. RAYNAUD, Soc. de méd. d'Alger, séance du 23 janvier 1937, *in Algérie médicale*, mars 1937, p. 123.

(2) A. TOURNADE et CH. SARROUY, *C. R. Soc. biol.*, 9 mai 1936, t. CXXII, p. 199.

A doses moyennes ou fortes (1/10 à un demi-milligramme par kilogramme), l'acétylcholine provoque une modification de la courbe de pression beaucoup plus accusée. Par l'arrêt transitoire ou l'extrême ralentissement du cœur, la courbe tombe au voisinage de zéro ; puis, sous l'influence de la reprise des systoles, elle remonte lentement, progressivement à son niveau de départ, qu'elle met parfois assez longtemps à rejoindre. On note souvent, au début de cette période de réascension, une sorte d'ondulation que Villaret et Justin-Besançon (1) sont tentés d'attribuer à une réaction adrénalino-sécrétoire.

Avec Dale (2), on distingue deux sortes d'effets cardio-vasculaires de la drogue : les « muscariniques », caractérisés par l'hypotension et la cardio-modération, et les « nicotiniques » qui, à vrai dire, chez le sujet normal restent latents, indiqués à peine par la petite ondulation dont nous parlions plus haut.

Cette double action du médicament se trouve différemment modifiée par certains alcaloïdes. Ainsi l'ésérine, l'yohimbine renforcent les phénomènes muscariniques, tandis que l'atropine, supprimant ces derniers, assure le développement, plus ou moins intensément accusé, des nicotiniques : l'acétylcholine est devenue hypertensive !

Tandis que l'action muscarinique s'explique, sans contestation, par la mise en jeu des systèmes cardio-inhibiteur et vaso-dilatateur, l'action nicotinique, assurément plus complexe, prête à la discussion. Il est hors de doute, cependant, que l'hypertension qui la caractérise procède d'abord d'une hypersécrétion d'adrénaline ; le fait a été bien vu par Houssay et Molinelli (3).

Nous avons eu l'occasion nous-mêmes de préciser récemment l'importance de ce mécanisme (4). Mais il y a plus : nous avons constaté que l'acétylcholine, lorsqu'elle est injectée dans un système artériel qui a subi préalablement l'action modificatrice de l'atropine, manifeste par elle-même des propriétés vaso-constrictives (5).

(1) M. Villaret, Justin-Besançon et R. Cachera, Recherches expérimentales sur quelques esthers de la choline, Masson, 1934.

(2) Dale, *Journ. of Pharmacol.*, 1914, t. VI, p. 147-190.

(3) Houssay et Molinelli, *C. R. Soc. biol.*, 1925, XCIII, p. 1133.

(4) A. Tournade, Ch. Sarrouy et M. Chevillot, *C. R. Soc. biol.*, 9 janvier 1937, t. CXXIV, p. 5.

***

Si nous revenons maintenant à l'observation fortuite qui a été le point de départ du présent travail, nous comprenons mieux la singularité du résultat qu'il nous fut donné d'observer. Chez nos deux chiens, l'acétylcholine vieillie a présenté ses effets nicotiniques d'emblée, sans que les animaux eussent été modifiés dans leur réactivité par l'injection préalable d'atropine. A coup sûr, il n'existait pas chez les deux sujets à la fois une même altération humorale capable de jouer le rôle modificateur de l'alcaloïde. C'est donc à quelque changement de sa constitution — réalisé par le vieillissement — que l'acétylcholine utilisée a dû l'inversion de ses propriétés normales, c'est-à-dire la perte des hypotensives et le développement des hypertensives.

Quelle est, au juste, cette altération ? Nous ne saurions le préciser et laissons sur ce point la parole aux chimistes.

***

L'expérience que nous venons de rapporter et de discuter nous a remis en mémoire certaines alertes, assez dramatiques mais finalement bénignes, que nous avions notées à la suite d'injections d'acétylcholine faites, dans un but thérapeutique, chez nos malades.

Il nous semble qu'*a priori* on doive, en clinique, distinguer deux groupes d'accidents : Ceux qui consistent dans l'exagération des phénomène muscariniques ; ceux qui semblent, au contraire, dépendre d'un développement inattendu des effets nicotiniques.

Les premiers résulteront de l'introduction de la drogue par mégarde dans une veine. On présume qu'ils s'objectiveront par les symptômes ordinaires de la lipothymie, sinon de la syncope vraie.

Quant aux accidents de type nicotinique, ils pourront reconnaître comme cause l'emploi d'une solution vieillie, ou encore l'utilisation d'ampoules parfaitement fraîches, mais chez des sujets soumis par ailleurs à un traitement

(5) A. Tournade, Ch. Sarrouy et M. Chevillot, *C. R. Soc. biol.*, 23 janvier 1937, t. CXXIV, p. 203.

belladoné. Il n'est pas rare, en effet, que les malades, sur le conseil d'amis et à l'insu de leur médecin, tant cela leur paraît naturel, prennent *per os* tel produit spécialisé dont on leur a vanté les bienfaits. Or nombre de spécialités offertes au public comme traitement de l'hypertension et des spasmes contiennent dans leur formule un peu d'extrait de belladone. On jugera, peut-être, que la crainte que nous exprimons est exagérée, tant ces doses d'extrait paraissent modérées ; mais il ne faut pas oublier que l'homme est infiniment plus sensible à l'atropine que le chien.

Nous ne nous dissimulons pas le caractère un peu schématique du classement qui précède; et de fait, en pratique, il est parfois bien difficile de préciser la nature exacte des accidents auxquels on assiste ou qui sont relatés par les patients eux-mêmes. C'est ce qui ressort de la lecture des observations résumées ci-jointes :

Observation I. — Il s'agit d'un homme de soixante-douze ans, polyscléreux, atteint d'hypertension artérielle depuis plusieurs années et ayant présenté, à la suite d'un ictus léger, un an auparavant, des troubles visuels très brefs. Il a déjà subi plusieurs séries d'injections d'acétylcholine sans incident, à la dose de $0^{gr},20$ par jour.

Après une cure hydrominérale à Bains-les-Bains, il présente brusquement une crise de glaucome aigu et absolu de l'œil gauche. La tension artérielle est à 22-12 à l'appareil de Vaquez. Il y a une légère azotémie oscillant, depuis trois mois, entre $0^{gr},50$ et $0^{gr},70$ par litre.

Ce malade, qui, par ailleurs, prend deux ou trois pilules par jour d'amphotonyl (chacune d'elles contient $0^{gr},002$ d'extrait de belladone), reçoit des injections intramusculaires de $0^{gr},20$ d'acétylcholine. Les trois premières injections sont bien supportées ; la quatrième provoque brusquement, alors que l'aiguille vient d'être retirée, un état lipothymique avec ralentissement respiratoire, effondrement de la pression artérielle, pâleur du visage, sueurs abondantes et vertiges. Ce malaise ne dure que quelques instants, et les différents symptômes ont disparu au bout d'un quart d'heure, mais le sujet accuse une gêne thoracique pendant une demi-heure.

Le traitement est interrompu à ce moment.

Obs. II. — Une jeune femme de trente-trois ans, que nous avons suivie avec le Dr G.-L. Munera, chef de clinique à la Faculté, ne présente aucun passé pathologique. Elle est infirmière dans une clinique.

Cette malade est atteinte de spasmes vasculaires des deux membres inférieurs, caractérisés par un syndrome de claudication intermittente, avec sensations paresthésiques remontant jusqu'aux mollets, douleurs de décubitus, acrocyanose des extrémités, « signe de la chaussette » ; la palpation permet de sentir les pulsations artérielles depuis la fémorale jusqu'à la pédieuse, sans retard d'une pulsation sur l'autre, sans inégalité des pulsations. La tension artérielle est normale aux membres supérieurs ; il en est de même aux membres inférieurs, et les oscillations au Pachon sont égales sensiblement à celles des membres supérieurs.

La malade est soumise à un traitement quotidien par des injections intramusculaires d'acétylcholine à la dose de $0^{gr},20$. Les 11 premières piqûres sont tolérées sans incident et apportent une grande amélioration des symptômes vasculaires. Le sujet éprouve cependant, au moment de la piqûre, une douleur locale qui s'atténue rapidement, en une heure ou deux ; mais il n'y a aucune réaction générale.

La douzième injection s'accompagne d'un léger malaise, petit vertige avec changement de coloration du visage, tous phénomènes qui ne durent guère. La treizième injection est faite dix minutes après le repas. La malade est prise, alors que l'injection est poussée assez lentement, en une minute environ, et avant qu'elle ne fût terminée, d'une angoisse indescriptible, avec sensation de mort imminente. « Je meurs », dit-elle, et elle s'effondre. On la couche immédiatement, et l'on peut constater que la respiration est ralentie, avec pâleur de la face, sueurs froides des extrémités, pouls imperceptible.

Les bruits du cœur ne sont pas perçus à la palpation et, à l'auscultation, ils paraissent lointains. Ces phénomènes impressionnants ne durent qu'un moment ; une injection d'huile camphrée améliore rapidement la malade, qui conserve pourtant une gêne respiratoire avec striction thoracique. Puis la face se recolore, et tout est à peu près terminé après une heure d'une chaude alerte.

Obs. III. — (Observation communiquée par le Dr G.-L. Munera.) Un homme de cinquante-cinq ans consulte pour un syndrome de claudication intermittente des membres inférieurs datant de plusieurs mois. A l'examen, on note une légère érythrose de déclivité ; la palpation permet de sentir les battements artériels sensiblement égaux à la fémorale, plus faibles à gauche, au niveau de la pédieuse. Voici, d'ailleurs les résultats de l'oscillométrie :

MEMBRES SUPÉRIEURS.	Au pli du coude : Mx. 25. Mn. 12. Ind. 7.								
MEMBRES INFÉRIEURS.	PÉDIEUSE.			TIBIALE.			FÉMORALE.		
	Max.	Min.	Ind.	Max.	Min.	Ind.	Max.	Min.	Ind.
Droite	18	10,5	2	21	11	3,5	27,5	13	4,5
Gauche	14	10,5	1	17	9,5	1,5	23	12	2,5

MEMBRES INFÉRIEURS.	PÉDIEUSE.			TIBIALE.			FÉMORALE.		
	Max.	Min.	Ind.	Max.	Min.	Ind.	Max.	Min.	Ind.
Droite	16	9	2,5	17	9	3,5	24	11	4,5
Gauche	16	9	2	17	9	2	25	12	4

A l'auscultation du cœur, on trouve un clangor aortique, sans souffle, sans signe de décompensation.

Les autres appareils fonctionnent normalement.

Le malade est soumis à une série d'injections quotidiennes d'acécoline de $0^{gr},05$ et prend *per os* 20 gouttes de cratægol, deux fois par jour.

Les deux premières injections ne sont suivies d'aucun incident. Au moment de la troisième injection, le malade, qui était couché, se plaint soudainement d'un état de faiblesse indescriptible. En une fraction de seconde, la respiration s'accélère, le visage pâlit et se couvre de sueurs. Le sujet porte la main à la poitrine et il nous dira ensuite qu'il a été saisi d'une violente constriction thoracique avec douleur rétro-sternale.

Cet incident, vraiment dramatique, dure deux minutes à peine, et, avant qu'on ait eu le temps de faire une injection quelconque, il disparaît progressivement, sans s'être accompagné de perte de connaissance.

Après la suppression du cratægol, le traitement par l'acécoline peut être poursuivi sans nouvel incident.

L'amélioration de la claudication survenue assez rapidement permet de penser qu'il s'agissait bien de spasmes artériels, comme en témoignent la disparition des phénomènes douloureux et l'étude des pressions artérielles aux membres inférieurs.

OBS. IV. — Mme M..., soixante et un ans, hypertendue depuis de nombreuses années, présente depuis quelque temps des signes d'insuffisance ventriculaire gauche : tachycardie, dyspnée d'effort et petites crises d'angor. La tension artérielle est de 22-12 ; la malade a été hystérectomisée à l'âge de vingt-neuf ans.

Cette malade est soumise à des cures répétées d'acétylcholine. A deux reprises, à l'occasion d'une de ces injections, éclate, cinq minutes après, une crise brutale d'angor des plus nette : sensation de barre avec constriction précordiale et irradiation dorso-scapulaire. La tension artérielle n'a pas été prise pendant ces crises.

En résumé, de ces observations, les trois premières semblent attribuables à une exagération des propriétés hypotensives de l'acétylcholine ; la quatrième seule pourrait être invoquée à l'appui des effets éventuellement hypertensifs de la drogue.

Il n'entre pas dans notre esprit de jeter le moindre discrédit sur une médication qui, par ailleurs, a fait ses preuves. Mais précisément parce qu'elle est active, elle expose à certains accidents qu'il faut bien connaître (*).

LES ACCIDENTS DE L'ARTÉRIO-CONTRASTOGRAPHIE

(Étude clinique)

PAR

Robert GARRAUD

Ex-interne des hôpitaux de Lille.

Si l'on doit demander à une méthode d'examen d'être, avant tout, sans danger, il ne faut pas risquer, par de vigoureuses interdictions, de trop retarder ses progrès techniques et ses avantages. MONDOR.

Rien n'empêchera la médecine de tendre, comme toutes les autres sciences, à diminuer de plus en plus, dans ses observations, tout ce qui peut être entaché d'un trop fort coefficient personnel d'erreur. Louis BAZY.

Bien des méthodes d'exploration clinique ont vu, après de brillants succès de début, décroître brusquement leur vogue, parce que certains accidents leur ont été imputés. De tels faits méritent une discussion très approfondie car, bien souvent, ce n'est pas la méthode elle-même qui est critiquable, mais la façon dont elle a été employée. Le temps se charge de faire raison de ces attaques. Les méthodes de valeur restent, les autres passent.

La question de l'innocuité de l'artériographie a été soulevée par J. Leveuf (1) à la Société nationale de chirurgie, en janvier 1935, et, à la suite de sa communication, différents auteurs ont rapporté des accidents plus ou moins graves imputés à l'artériographie.

Malgré la défense éloquente de la méthode que prononcèrent le professeur Leriche (2), puis Reinaldo Dos Santos (3), cette menace

(*) Travail du laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine d'Alger.

de danger a considérablement ralenti le développement de cette méthode d'investigation qui, cependant, s'annonçait pleine de promesses.

De plus, les conclusions d'une commission récemment nommée par l'Académie de chirurgie (4), pour étudier les dangers de l'introduction dans l'organisme de substances radioactives, semblent devoir porter un dernier coup à l'artériographie, que l'on ferait peut-être mieux d'appeler artério-contrastographie pour souligner la part capitale qui revient à la solution de contraste introduite dans l'artère. Par la suite, nous dirons « artério-contrastographie » quand nous voudrons désigner d'une façon générale la méthode, et « artério-thorotrastographie » ou « artério-dographie », quand nous voudrons parler d'artériographie au thorotrast ou aux composés organo-iodés.

Ayant pu apprécier, dans de nombreuses occasions (5), les renseignements que l'artério-contrastographie est susceptible de donner, nous nous proposons ici de faire une étude d'ensemble des accidents qui lui ont été imputés. Dans un prochain travail, nous les confronterons aux données expérimentales que nous possédons sur ce sujet, pour pouvoir dégager les conditions qui permettront d'utiliser l'artério-contrastographie avec le minimum de risque, et, par contre, le maximum d'utilité pour la recherche du diagnostic.

Les faits cliniques.

Historique. — Bien que Lecène, P. Duval, A. Gosset se soient montrés très sceptiques dès le début, au sujet de l'utilité de l'artério-contrastographie, et aient été parmi les premiers à mettre en garde les chirurgiens contre les dangers possibles de l'introduction dans une artère d'une substance opaque ; bien que Dos Santos, en 1932, puis Leriche et Frieh, en 1933, aient signalé des accidents survenus avec les composés organo-iodés, il fallut attendre la communication de Leveuf pour que des accidents immédiats dus à l'artério-contrastographie soient rapportés en nombre à la tribune de l'Académie de chirurgie. Tour à tour B. Desplas et Reboul (6), J. Sénèque et Benoît (7), P. Mathieu (8), L. Bazy, Reboul et Racine (9), O. Lambret (10), G. Leclerc (11), R. Monod et Iselin (12), Wertheimer et Frieh (13) sont venus rapporter les observations de malades chez lesquels l'introduction intra-artérielle d'une solution de contraste avait amené des accidents sérieux et parfois mortels. R. Leriche puis Dos Santos défendirent, au contraire, l'artériographie au thorotrast avec d'importantes statistiques à l'appui.

Nous tâcherons de faire le point de ces différentes opinions. Il semblait, en tout cas, ressortir de cette discussion que le thorotrast était le moins dangereux des produits utilisés en artério-contrastographie.

Il en est peut-être bien ainsi dans les suites immédiates, mais Béclère a rapporté à l'Académie de chirurgie des faits fort précis qui ne permettent pas d'envisager l'avenir des malades dont on a ainsi exploré le système artériel sans une certaine inquiétude. Mais on ne peut faire pour le moment que des hypothèses à ce sujet, aussi n'étudierons nous ici que les accidents immédiats.

Étiologie. — 1° **Fréquence.** — Il est difficile d'apprécier la fréquence de ces accidents de l'artério-contrastographie. La plupart des auteurs ne disent pas le chiffre exact des artério-contrastographies qu'ils ont pratiquées. Ils ne laissent même pas entrevoir son ordre de grandeur. Nous ne pouvons donc faire état que des chiffres de Dos Santos, de Leriche, de Bazy.

Dos Santos, dans 129 artériographies avec composés iodés, a eu 6 cas d'aggravation de gangrène.

Dans plus de 300 artériographies au thorotrast, il ne relève qu'un accident d'ordre dyscrasique, rapidement curable.

Le professeur Leriche résume ainsi sa statistique : 146 artériographies avec le thorotrast : un seul incident (spasme) passager, sans conséquence ; 5 cas avec le ténébryl, l'abrodil, ou l'urosélectan, avec 2 accidents sérieux.

Dans la statistique globale de L. Bazy, Reboul et Racine, on relève 7 accidents graves sur 210 artériographies.

En outre, Dos Santos signale que la bénignité de l'artério-thorotrastographie a été affirmée par Egas Moniz (600 cas d'artériographie cérébrale au thorotrast); par Allen, de Rochester (100 cas) ; par Maes, de New-Orleans (150 cas); par Roux Berger et ses élèves (70 cas).

On peut donc dire que les accidents de l'artério-contrastographie ont été assez rares. Pour certains auteurs, ils ne devraient même pas survenir avec le thorotrast. Cependant, O. Lambret, puis Wertheimer et Frieh ont rapporté des cas de mort. C'est donc plus la gravité de ces accidents que leur fréquence qui a éveillé la crainte des chirurgiens.

2° **Causes favorisantes** (tenant au malade).

a. *Le sexe.* — Dans les observations où le sexe a été précisé, nous relevons une forte majorité de malades du sexe masculin. Ceci tient vraisemblablement à ce que l'artérite oblitérante, affection pour laquelle l'artério-contrastographie est le plus souvent pratiquée, est beaucoup plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

b. *L'âge.* — Les accidents de l'artério-contrastographie sont survenus aux deux extrémités de la vie. Sur 11 accidents graves, nous trouvons 2 enfants d'une dizaine d'années et 9 personnes ayant dépassé cinquante-cinq ans.

c. *La maladie.* — C'est au cours de l'exploration de trois grands groupes d'affections que sont survenus ces accidents. Les plus fréquemment observés l'ont été chez des malades présentant des artérites oblitérantes du type sénile, évoluant généralement depuis plusieurs mois et, la plupart du temps, étant déjà arrivées au stade de gangrène (Leclerc, R. Monod et Iselin, Desplas et Reboul, Sénèque et Benoît, R. Mathieu, O. Lambret). Il est à noter qu'aucun accident n'est survenu chez un malade atteint de maladie de Buerger. L. Bazy a surtout insisté sur les accidents survenant dans l'exploration des maladies de la vaso-motricité (maladie de Raynaud, artérites spécifiques).

Enfin, c'est après des artério-contrastographies pour maladie de Volkmann que Leveuf, puis Wertheimer et Frieh observèrent des accidents très graves nécessitant, dans le premier cas, une désarticulation de l'épaule, et dans le deuxième entraînant la mort.

3° **Causes déterminantes** (tenant à la méthode).

a. *La solution de contraste.* — Si la pratique de l'artério-contrastographie s'était plus répandue, il existerait vraisemblablement, à l'heure actuelle, deux clans nettement opposés : celui des partisans du thorotrast et celui des partisans des composés organo-iodés, chacun apportant à la défense de la solution de contraste choisie des arguments de valeur. En effet, ces deux groupes de substances opaques persistent seuls après l'abandon du lipiodol et des iodures, pour des raisons que nous avons rapportées dans nos publications antérieures.

Il est manifeste que l'injection de thorotrast est beaucoup moins dangereuse, du moins dans ses suites immédiates, que celle de composés organo-iodés. Sur 11 accidents graves, nous trouvons, en effet, 2 artério-thorotrastographies (Lambret, Wertheimer et Frieh) pour 9 artériodographies. Encore faudrait-il faire une discrimination entre les composés iodés.

Elle ne peut être fondée sur les seuls renseignements cliniques, car le ténébryl ayant été le composé le plus fréquemment employé a provoqué le plus grand nombre d'accidents, on en a vu survenir aussi après l'injection d'urosélectan (Leclerc).

Par contre, les composés organo-iodés s'éliminent facilement sans déterminer ni accidents d'iodisme, ni de pyélo-urétérite, ni de lésions endartérielles (L. Bazy). A l'opposé, le thorotrast reste fixé sur les cellules du système réticulo-endothélial, et, comme sa vie radioactive est d'environ quinze ans, il peut déterminer à la longue des désordres variés.

Sébah, deux ans après une hépatographie au thorotrast, constate des lésions histologiques nettes des cellules de Kupffer et des cellules nobles voisines. Huguenin, Nemours et Albot ont étudié les hépatites et les cirrhoses expérimentales au bioxyde de thorium; Roussy, Oberling et Guérin ont montré l'action cancérigène du bioxyde de thorium.

Mais, pour déterminer ces lésions, il faut des injections massives de thorotrast, alors qu'au contraire on en injecte une quantité minime pour une artério-contrastographie. Cependant, ainsi que le fait remarquer L. Bazy, il suffit de 150 centimètres cubes de thorotrast pour rendre opaques le foie et la rate. Or, il faut 30 à 35 centimètres cubes de thorotrast pour obtenir une image précise du système artériel d'un membre inférieur d'adulte. Si on explore les deux côtés, en une seule séance on a injecté la moitié de la dose de splénographie. Nous ajouterons que les effets décrits plus haut

(action cirrhogène et cancérigène) ont été observés peu de temps après l'injection de fortes doses de thorotrast. Nous manquons d'un recul de temps suffisant pour savoir si une quantité minime, comme celle injectée pour une artériographie, ne détermine pas des lésions analogues au bout d'une durée plus grande.

Enfin, il est manifeste que la concentration de la solution opaque joue un rôle capital. Celle-ci doit se trouver en solution aussi isotonique que possible du sang. Aussi était-il nécessaire de rechercher la solution opaque qui, pour la concentration minima, donne le contraste maximum. C'est ce que nous avons fait, et nous publierons nos résultats dans une prochaine note.

b. *La technique d'injection.* — Il est manifeste que, parmi les accidents relatés, si certains sont imputables uniquement à la solution de contraste injectée (notamment les accidents survenus avec le collothor), d'autres sont dus aux conditions dans lesquelles l'injection a été faite. Nous manquons, à l'heure actuelle, d'éléments pour fixer dans quelles limites peuvent varier la pression et la vitesse d'injection suivant chaque sorte de lésion, mais il apparaît en tout cas, dès maintenant, que :

1° Il ne faut pas faire d'injections répétées, du moins à quelques minutes d'intervalle;

2° Il faut abandonner les fortes pressions. Que l'artério-contrastographie soit faite pour une oblitération artérielle organique ou pour un trouble de la vaso-motricité, l'expérience a montré qu'en poussant l'injection sous trop forte pression on lance un véritable « coup de bélier » qui ne peut déterminer que des raptus hémorragiques (oblitération) ou des spasmes de vaso-constriction (maladies vaso-motrices).

C'est pourquoi, dans notre pratique personnelle et notamment pour l'étude des artérites séniles, nous nous contentons de faire nos injections avec une grosse seringue de 20 centimètres cubes. Ainsi, dès la première résistance ressentie ou la première douleur accusée par le malade, on peut s'arrêter. On réservera l'appareil de Dos Santos pour l'exploration des anévrysmes, le diagnostic des tumeurs osseuses, l'aortographie. Il faut, en effet, souligner qu'aucun accident n'a été signalé au cours de l'aortographie, et nous avons été surpris de voir combien celle-ci était plus facilement supportée que l'artériographie.

Symptomatologie. — Dans nos publications antérieures, nous avons indiqué quelques incidents pouvant survenir au cours de l'artério-contrastographie, ainsi que les moyens de les prévenir et de les guérir. Nous ne reviendrons que sur la question des hématomes purs et des hématomes contenant une quantité plus ou moins grande de solution opaque. Ce que l'on pourrait appeler un contrastome, ces deux accidents rentrant dans la catégorie des accidents bénins. Celle des accidents graves est malheureusement plus importante et plus variée : syndrome de shock réactionnel, aggravation de la gangrène, troubles dyscrasiques, mort subite.

a. **Les accidents immédiats bénins.** — 1° *Les hématomes purs.* — Il arrive qu'à la suite de l'injection de contraste, qu'elle soit faite par ponction transcutanée ou après dénudation de l'artère, un hématome plus ou moins important se développe. Cet accident est particulièrement à craindre chez les malades à artères trop dures (artérioscléreux) ou trop souples (artères veinalisées des anévrysmes artério-veineux et cirsoïdes).

Dans les deux cas, l'artère ayant perdu son pouvoir d'élasticité, le ou les orifices de ponction ne se referment pas (qu'on ait traversé l'artère de part en part, ou que l'on ait dû faire plusieurs tentatives d'injection), mais l'hématome peut être dû à une autre cause : la rupture de capillaires par trop forte pression. Le tamponnement direct de l'artère peut suffire. (Voy. à ce sujet notre observation : Vandendorp, Malatray et Garraud : artério-phelbographies en série pour un anévrysme cirsoïde de la main, *Écho médical du Nord*, 1937.)

Dans d'autres cas, après ponction transcutanée, il suffira d'appliquer un pansement compressif. Mais parfois, ainsi qu'il est arrivé à Dos Santos, devant cet hématome qui s'accroît progressivement, il faudra pratiquer la ligature du vaisseau. Or, pansement compressif énergique ou ligature artérielle peuvent être des causes d'aggravation de gangrène.

2° *Les contrastomes.* — Aucun chirurgien ou radiographe ayant pratiqué d'une façon courante l'artério-contrastographie ne peut se vanter de n'avoir jamais mis une cer-

taine quantité de substance opaque en dehors de l'artère; car, si ponctionner le vaisseau est déjà difficile parfois, y maintenir l'aiguille pendant toute la durée de l'injection l'est bien plus. Ce sont ces épanchements péri-vasculaires de substance de contraste que nous désignerons, pour abréviation, sous le terme de « contrastomes ».

Si la quantité de substance opaque injectée en dehors du vaisseau est minime, elle ne se traduit parfois par aucun symptôme, ou on perçoit au palper, dans les jours suivants, un petit noyau dur au niveau de la ponction.

Mais, dans certains cas, lorsque le malade a fait un faux mouvement tout au début de l'injection, l'aiguille sort du vaisseau et l'appareil de Dos Santos continuant à débiter sous pression constante la solution opaque, si l'on n'attache pas la plus grande importance à la douleur même minime qu'accuse le malade, il peut y avoir injection de 15 à 20 centimètres cubes de solution de contraste dans le tissu cellulaire entourant le vaisseau.

Le contrastome ainsi formé peut évoluer de trois façons. Dans un cas d'artério-thorotrastographie manquée, pratiquée pour une artérite sénile au stade de claudication intermittente, nous avons vu un contrastome se former le long de la fémorale superficielle sous forme d'un empâtement ligneux. Il n'y eut pas de phénomènes inflammatoires. Le malade n'accusa guère de douleur. Les mouvements ne furent guère gênés. Mais le thorotrast se résorba lentement, et l'on perçut ce *contrastome fibreux* pendant trois semaines, un mois. R. Dos Santos, B. Desplas et Reboul ont observé des faits semblables.

Par contre, pour une autre artério-thorotrastographie pratiquée pour une artérite sénile avec gangrène du gros orteil, nous avons vu le contrastome présenter une réaction inflammatoire. Quelques applications de compresses humides chaudes ont suffi à amener une résorption rapide.

Il faut bien savoir que, le thorotrast diffusant le long des gaines lymphatiques, le contrastome peut se développer tardivement et à distance du lieu de ponction. Ainsi Dos Santos dut ouvrir dans la fosse iliaque un *contrastome suppuré*, apparu deux ans après une artério-thorotrastographie fémorale.

Enfin, le *sphacèle* des téguments peut être secondaire à un contrastome, en particulier après les injections péri-artérielles massives de composés organo-iodés.

b. **Les accidents immédiats graves.** — On a pu observer, après artério-contrastographie, l'aggravation de la gangrène, des troubles dyscrasiques, la mort subite. Mais, en étudiant bien toutes ces observations, on note qu'il y a tout d'abord des manifestations d'intolérance à l'injection opaque qui s'observent au niveau du membre malade. C'est ce syndrome de shock réactionnel commun que nous étudierons en premier lieu.

Le syndrome de shock réactionnel. — Quel que soit le produit injecté, qu'il le soit à forte ou à basse pression, à forte ou à faible concentration, l'artère traduit son intolérance vis-à-vis de la solution de contraste d'une façon identique à elle-même et dont nous allons nous efforcer de classifier la symptomatologie.

Le premier signe d'intolérance est la *douleur*. Douleur aiguë, sensation de fer rouge enfoncé le long du membre, sensation de broiement, douleur terrible qui arrache des cris au malade non anesthésié, ou qui provoque des soubresauts chez le malade endormi. Cette douleur ne conserve cette acuité que pendant une courte durée, une minute le plus souvent. Mais après il persiste, pendant des heures, une sensation très pénible.

A cette douleur si vive s'ajoute un *état d'angoisse* aigu. Le malade a une impression de mort imminente, ce qui donne à ces instants un caractère particulièrement alarmant.

La symptomatologie physique se caractérise par une *triple stupeur*.

a. *La stupeur vaso-motrice* passe par deux phases. L'une est de courte durée. Pendant les quelques instants marqués par la douleur angoissante, le membre est complètement livide, d'une *blancheur marmoréenne*. Ce *spasme artériel primitif* persiste plus ou moins longtemps. Il s'y associe par la suite des suffusions hémorragiques et des signes de *stase veineuse*. Au bout de quelques heures, parfois même plus précocement, on voit apparaître une, puis plusieurs *plaques violettes*. Elles siègent tout d'abord entre le point de ponction et l'extrémité distale du membre. Par la suite, elles peuvent dépasser la zone d'injection (plaques violettes, étendues à la paroi abdominale inférieure pour une fémoro-contrastographie

dans les observations du professeur Lambret et de Leclerc).

Ces plaques sont d'emblée d'une teinte violet foncé, Leur pourtour, plus ou moins régulier, est marqué soit par une accentuation de la couleur violette, soit par un liséré rouge ; mais ce pourtour ne forme pas saillie sous la peau, il se continue progressivement avec les téguments voisins. Il n'y a jamais de phénomènes inflammatoires à leur niveau. Entre ces plaques violettes, plus ou moins confluentes, se trouvent des étendues de peau blanche, absolument livide, ce qui ne fait que mieux ressortir leur coloration.

Au bout de quelques heures, parfois, on a vu apparaître des phlyctènes sur des taches violettes (B. Desplas).

La couleur violacée disparaît immédiatement dès que l'on exerce avec le doigt une pression sur cette plaque, mais la coloration réapparaît instantanément dès qu'on soulève le doigt. Comme le disent B. Desplas et Reboul, ces plaques violettes sont identiques aux lésions cutanées du purpura ecchymotique provoqué, extériorisant des hémorragies cutanées et sous-cutanées.

La stase veineuse se traduit diversement suivant les cas. B. Desplas et Reboul ont observé de l'*hydarthrose* du genou, de l'*œdème de la loge des adducteurs* qui augmenta progressivement pendant quatre jours, puis décrut. Le professeur Lambret vit, pendant quarante-huit heures, un suintement de sang au niveau d'une plaque de gangrène.

En plus de ces manifestations objectives de stupeur vaso-motrice, on note une abolition complète des oscillations au Pachon. Le membre est froid sur toute sa hauteur.

b. *La stupeur motrice* est précoce et durable. Le malade ramené dans son lit est incapable de faire le moindre mouvement spontané, le membre soulevé retombe lourdement, les réflexes tendineux et cutanés sont abolis.

c. *La stupeur sensitive* évolue parallèlement à la stupeur motrice. L'*anesthésie* est complète sur le membre artériographié, elle déborde parfois la zone d'injection.

Au point de vue général, il existe une accélération variable du pouls, sans élévation de la température. Bien souvent les urines sont rares, hautes en couleur, et l'état général assez fortement touché.

En résumé, le syndrome de shock réactionnel à l'artério-contrastographie se caractérise au début par :

La *douleur* et l'*angoisse* ;

L'apparition de *plaques violettes* sur un membre d'une *blancheur marmoréenne* ;

L'*abolition des mouvements* ;

L'*anesthésie du membre.*

Dans la suite, l'évolution va être variable.

1° Évolution favorable du syndrome de shock réactionnel. — Dans la plupart des cas, le shock réactionnel est court.

La douleur s'atténue progressivement, au bout de deux ou trois jours elle a disparu.

Les plaques cyanotiques n'augmentent plus en nombre. Des phlyctènes apparaissent à leur surface. Ces taches violettes disparaissent progressivement en passant par toutes les couleurs de l'hématome qui se résorbe.

Les mouvements sont lents à revenir, de même que la sensibilité, mais au bout de cinq à dix jours le membre est redevenu normal.

2° Aggravation de la gangrène. — Le membre artériographié évolue vers la momification (C. Bazy et H. Reboul).

La douleur spontanée a disparu ou, en tout cas, s'est considérablement atténuée.

Par contre, les plaques violettes s'étendent, d'autres apparaissent, certaines se développent au-dessus du point d'injection.

Anesthésie et paralysie motrice sont de plus en plus marquées. Le membre prend un aspect sec et parcheminé sur toute son étendue. La gangrène progresse.

L'amputation d'urgence s'impose. On la fait dans des masses musculaires qui regorgent de sang noir, et dans bien des cas cependant il se produit un sphacèle des lambeaux.

Dans d'autres cas (professeur Lambret), le malade présente un si mauvais état général (chute de la pression artérielle, oligurie, délire) qu'on ne tente même pas l'intervention.

Dans d'autres, enfin, il y a apparition de symptômes de gangrène sur le côté opposé (O. Lambret).

3° Troubles dyscrasiques provoqués par l'artério-contrastographie. — Dans un cas observé par Dos Santos, la solution de contraste avait provoqué une véritable floculation du sang. Ces troubles dyscrasiques doivent être rares avec les produits bien stabilisés que fournit l'industrie à l'heure actuelle.

4° **Mort.** — Wertheimer et Frieh ont rapporté l'observation d'un enfant qui, pendant une injection de thorotrast, faite cependant sous anesthésie générale, présenta une syncope respiratoire. Il ne revint à lui que grâce à des soins très énergiques. Ramené dans son lit très shocké, il mourut dans la soirée, après une série de pauses respiratoires.

Le malade du Pr Lambret succomba à l'aggravation du syndrome de shock réactionnel.

Les faits anatomo-pathologiques.

Nous décrirons d'abord les constatations opératoires faites par différents chirurgiens, puis les lésions microscopiques.

Extérieurement, le membre sur lequel a été pratiquée l'artério-contrastographie qui a déterminé le shock réactionnel présente les larges taches violacées, séparées de peau livide, dont nous avons parlé plus haut.

A la section, les muscles sont gorgés de sang noir qui s'écoule aussi, très fluide, des veines. Par contre, aucune artère ne saigne en jet.

A la dissection de la région où a été faite la ponction, on ne trouve aucun hématome, l'orifice de ponction est introuvable. L'artère ne bat pas. La ponction à l'aiguille ne permet pas de retirer la moindre goutte de sang (Leveuf). L'artère incisée, on trouve le plus souvent un caillot mou n'empêchant pas la sonde cannelée d'entrer dans la lumière du vaisseau.

L'examen histologique ne fait que préciser ces constatations. L'épithélium est indemne (Albot). Les capillaires sous-cutanés sont considérablement dilatés. Il y a une infiltration plus importante que normalement, de leucocytes et surtout d'éosinophiles.

Il ne persiste aucune lésion des parois artérielles au voisinage du lieu de ponction. L'orifice de ponction n'est d'ailleurs pas retrouvé.

Mais la lumière artérielle contient souvent un caillot récent et cependant vite organisé (J. Leveuf-J. Sénèque et Benoît-Lambret) qui débute, en général, au niveau de l'oblitération artérielle primitive.

Il faut retenir deux choses :

1° La présence d'une quantité importante de leucocytes autour des capillaires. On n'a pas pu, pour le moment, saisir l'éclatement de ceux-ci. C'est l'hypothèse la plus vraisemblable. Peut-être ne s'agit-il que d'une diapédèse d'origine inflammatoire.

2° Le caillot artériel, qui peut jouer un rôle dans la pathogénie de certains accidents, puisqu'il prolonge l'oblitération artérielle.

Ce sont là les faits cliniques et anatomiques que nous possédons pour le moment sur la question des accidents de l'artério-contrastographie. Aucune des thérapeutiques utilisées pour essayer d'arrêter leur développement ne peut être jugée parfaitement efficace, car elle fut toujours empirique.

Pour qu'il en soit autrement, il faut employer une méthode basée sur la pathogénie de ces accidents. C'est l'étude de celle-ci que nous présenterons dans un prochain travail.

Bibliographie.

1. J. Leveuf, Les dangers de l'artériographie (*Bull. et Mém. Soc. nat. chir.*, t. LXI, 9 janvier 1935, p. 6-10).

2. R. Leriche, Sur la bénignité des artériographies au thorotrast (*Bull. et Mém. Soc. nat. chir.*, t. LXI, 6 février 1935, p. 175-180).

3. R. Dos Santos, Sur l'artériographie (*Bull. et Mém. Soc. nat. chir.*, t. LXI, 3 avril 1935, p. 585-590).

4. P. Duval, A. Regaud, Routier, L. Bazy et Ant. Béclère, rapporteur, Note sur les dangers de l'introduction des substances radio-actives dans l'organisme (*Mém. de l'Académie de chirurgie*, t. LXII, n° 30, 25 novembre 1936, p. 1276-1280).

5. R. Garraud, L'artériographie dans l'étude des artérites séniles (ses résultats, sa valeur, ses indications (*Écho médical du Nord*, t. IV, 8 septembre 1935, p. 413-435) ; (*Gazette des hôpitaux*, t. CVI, 22 fév. 1936).

6. B. Desplas et H. Reboul, Accidents de l'artériographie (*Bull. et Mém. Soc. nat. chir.*, t. LXI, 9 janv. 1935, p. 10-16).

7. J. Sénèque et Benoit, Sur les accidents de l'artériographie (*Bull. et Mém. Soc. nat. chir.*, t. LXI, 9 janv. 1935, p. 16-21).

8. P. Mathieu, A propos des incidents et accidents de l'artériographie (*Bull. et Mém. Soc. nat. chir.*, t. LXI, 16 janv. 1935, p. 38-39).

9. L. Bazy, H. Reboul et Racine, A propos des incidents et accidents de l'artériographie. — Statistique intégrale (*Bull. et Mém. Soc. nat. chir.*, t. LXI, 16 janv. 1935, p. 39-42).

10. O. Lambret, Accidents de l'artériographie (*Bull. et Mém. Soc. nat. chir.*, t. LXI, 6 février 1935, p. 173-175).

11. G. Leclerc, Accidents de l'artériographie (*Bull. et Mém. Soc. nat. chir.*, t. LXI, 6 février 1935, p. 180-183).

12. R. Monod, Iselin, Racine et Reboul, A propos des accidents de l'artériographie (*Bull. et Mém. Soc. nat. chir.*, t. LXI, 6 févr. 1935, p. 183-187).

13. Wertheimer et Frieh, rapp. J. Leveuf, A propos de 77 artériographies. (*Bull. et Mém. Soc. nat. chir.* t. LXI, 6 mars 1935, p. 361-363).

Le Gérant : Georges J.-B. Baillière. 7640-36. — Imprimerie Crété. Corbeil.

ULCÈRES ASSOCIÉS DU PYLORE ET DE LA PETITE COURBURE

PAR MM.

P. HARVIER, R. LESOBRE et P. JOUANNEAU

La coexistence de deux ou plusieurs ulcères gastriques n'est pas qu'une simple curiosité. Non seulement de tels cas sont plus fréquents qu'on ne le croit communément (nous en avons observé 4 en moins d'un an), mais encore, et surtout, ils méritent d'être pris en considération dans le débat, toujours ouvert, de la maladie de Cruveilhier.

Ces 4 observations, que nous résumons brièvement, n'ont d'autre prétention que d'illustrer un mode évolutif de la *maladie ulcéreuse*, expression imprécise à dessein, mais suggestive et commode, qui ne préjuge en rien d'une pathogénie confuse et qui sous-entend l'importance de ce que nous ignorons, tout en faisant état de ce que nous savons.

Les statistiques de Brinton, de Feuwick, de A. Mathieu et Moutier, reproduites dans la plupart des traités classiques, permettent d'affirmer que, *dans un cas sur cinq* environ, l'ulcère gastrique n'est pas unique. Mais ces statistiques n'ont été établies que sur des pièces d'autopsie, et leurs auteurs ne donnent qu'une brève description anatomique des lésions sans préciser l'évolution de la maladie. Au surplus, l'autopsie ne montre pas les lésions jeunes, sauf celles qui se compliquent d'hémorragies profuses ou de perforations. Bien mieux, le diagnostic anatomique ne laisse pas de comporter une part d'interprétation, quand il s'agit d'érosions superficielles ou de lésions cicatrisées.

C'est l'anatomie pathologique, étudiée sur pièces cadavériques, qui a fourni à Cruveilhier la base de sa description de l'ulcère chronique. Mais les cliniciens ne pouvaient manquer de souligner le contraste d'une lésion permanente et de symptômes discontinus, si bien qu'il y a trente ans les auteurs, dépourvus du secours de la radioscopie, parlaient volontiers de *récidives* d'ulcères, plutôt que d'ulcère chronique.

L'hypothèse d'ulcère récidivant, première ébauche de la maladie ulcéreuse, s'est étayée depuis lors d'arguments objectifs. Chacun sait, aujourd'hui, qu'une image radiologique d'ulcère typique est susceptible de disparaître à des examens ultérieurs. On admet, il est vrai, que ces images résultent non seulement de l'ulcération pariétale supposée durable, mais de l'œdème avoisinant, qui serait transitoire. Et cependant les constatations opératoires, devenues très nombreuses aujourd'hui, ont révélé la rapidité de cicatrisation de certains ulcères. C'est ainsi qu'après intervention d'urgence pour perforation on a pu observer, à l'autopsie du malade, décédé, quelques semaines après, de complications pulmonaires, la cicatrisation complète de l'ulcus. Ou encore, après gastro-entérostomie pour ulcère du pylore et réintervention ultérieure pour « récidive », on a vu l'ulcère primitif cicatrisé, tandis qu'un autre ulcère récent siégeait sur la petite courbure ou sur la bouche gastro-jéjunale.

L'étude des ulcères « successifs » apparaît comme une introduction à celle des ulcères « associés ». En effet, nous le verrons, les *ulcères associés n'ont pas, dans la règle, une évolution parallèle, mais décalée*, et c'est pourquoi ils constituent peut-être une des meilleures preuves indirectes de la maladie ulcéreuse.

Parmi les publications récentes suscitées par les ulcères doubles ou multiples, beaucoup relatent des cas isolés, découvertes d'intervention ou d'autopsie, sans originalité clinique ou radiologique. Citons cependant l'observation de Jeanne où étaient associées une sténose médio-gastrique et une sténose pylorique.

Par contre, les travaux d'ensemble, à peu près contemporains, de Judd et Proctor (1925) et de Delore (1924-1926) ont fait ressortir les points intéressants de l'histoire de ces ulcères.

Judd et Proctor, utilisant la statistique opératoire de la clinique Mayo de 1914 à 1924, trouvent, sur 1 475 malades opérés pour ulcère gastrique, 247 cas d'ulcère duodénal associé et 87 cas d'ulcères gastriques doubles ou multiples, et, dans 12 cas, sur ce dernier lot de 87, ils notent encore la coexistence d'un ulcus duodénal. La fréquence des ulcères multiples de l'estomac est donc assez faible (6 p. 100), mais il faut tenir compte du fait que beaucoup d'ulcères duodénaux des auteurs américains sont considérés chez nous comme pyloriques. Judd et

Proctor signalent que, dans un seul cas, les deux ulcères ont été diagnostiqués par les renseignements cliniques, et deux fois par la radiologie. Quatre fois, on avait porté le diagnostic de cancer. Enfin, sur 12 cas d'ulcères gastriques multiples et d'ulcus duodénal associé, le diagnostic avait pu être établi six fois par la radiologie. L'âge moyen des malades opérés (quarante-cinq ans) est en faveur d'une longue évolution de l'affection.

L'aspect macroscopique des ulcères coexistants est des plus variable : le plus souvent, l'un des ulcus est large et profond, les autres plus petits, manifestement plus jeunes. Les auteurs accordent un rôle pathogénique majeur à l'infection, qui, partant du plus vieil ulcère, s'étendrait aux plus jeunes. Dans plusieurs cas, ils mettent en cause la nature syphilitique de l'infection, mais leurs arguments ne nous paraissent pas convaincants.

En France, c'est à Delore (de Lyon) et à ses élèves que revient le mérite d'avoir étudié ces ulcères multiples sur un grand nombre de cas, et surtout d'avoir souligné leur intérêt dans l'évolution de la maladie. En six ans, ils ont pu en réunir 68 observations et, pour expliquer ce chiffre élevé, ils insistent sur la nécessité d'examiner minutieusement toute la paroi gastrique lors de l'intervention, pour ne pas méconnaître un second ulcère éventuel. Ces travaux de l'École lyonnaise, déjà anciens de plus de dix ans, mettent en lumière des notions fort intéressantes, que nous rappellerons à propos de nos observations personnelles.

On peut distinguer plusieurs variétés d'ulcères simultanés, selon leurs localisations et leur évolution.

Il existe des cas d'ulcères multiples où les érosions plus jeunes sont groupées en archipel autour d'un ulcère plus ancien. Judd et Proctor ont pu compter jusqu'à 22 ulcères. Très souvent, alors, ces ulcères siègent sur une même plage de muqueuse enflammée. Mais les faits de ce genre sont rares, et leur intérêt clinique et chirurgical reste assez limité.

A l'opposé de ces ulcères agminés, se placent les ulcères biorificiels siégeant au cardia et au pylore (comme dans les observations de Delore, Comte et Labry, et de Duverger et Dax).

Mais l'éventualité de beaucoup la plus fréquente est l'association d'un ulcère du pylore et d'un ulcère de la petite courbure. C'est sur elle que nous voulons insister, puisque aussi bien nos 4 observations lui appartiennent.

OBSERVATION I. — G..., trente-sept ans, entré le 14 décembre 1935 pour des douleurs siégeant à gauche de l'ombilic. Il y a sept ans (1928), le malade a souffert, pendant un mois, de brûlures avec pyrosis, qu'il calmait par du bicarbonate de soude. Accalmie jusqu'en 1930, date à laquelle surviennent de nouvelles crises gastralgiques, pendant trois mois. Depuis 1930, aucun trouble, jusqu'au 1er novembre 1935, où brusquement reparaissent des douleurs qui surviennent tous les jours, avec les mêmes caractères : sensation de torsion à gauche de l'ombilic, débutant trois heures après le repas et réveillant le malade vers minuit. Ni vomissements, ni hémorragies.

Examen : aucun signe de sténose pylorique. Tubage à jeun : 80 centimètres cubes de liquide résiduel avec microstase alimentaire.

Radiographie (Dr Barret) : signes frustes de sténose pylorique ; aucune anomalie de la petite courbure.

Gastrectomie (Dr Oberlin) le 26 décembre 1936. Examen de la pièce : *ulcère en cratère (1 × 5 cm.) de la petite courbure, visible extérieurement sous forme d'une zone rouge, entourée d'un piqueté hémorragique, avec œdème de la partie correspondante du petit épiploon, gros ganglions coronaires et infiltration sous-séreuse du pylore, qui apparaît nettement épaissi.*

OBS. II. — V. L..., trente-six ans, entré le 19 juin 1935 pour des douleurs épigastriques, qui, ayant débuté il y a trois mois, sont devenues très violentes : sensation de torsion de la région épigastrique irradiant à droite, survenant régulièrement une heure et demie après le repas du matin et du midi. Un vomissement, assez souvent provoqué, clôture la crise. Cependant, le malade signale quelques vomissements à jeun dans lesquels, à deux ou trois reprises, il aurait reconnu des aliments ingérés la veille. Pas d'hémorragies. Amaigrissement de 6 kilogrammes depuis trois mois.

Depuis de longues années, le malade accuse des « lourdeurs » après les repas, mais il n'a jamais eu de crises douloureuses vraies.

Examen : aucun signe objectif de sténose. Foie un peu gros et sensible (ration quotidienne de vin ; 1 litre à 1 litre et demi).

Radiographies : existence d'une petite quantité de liquide gastrique à jeun. Image diverticulaire à la partie supérieure du segment vertical de la petite courbure. Évacuation gastrique assez lente. Dilatation modérée du bas-fond gastrique. Bulbe assez mal injecté.

Gastrectomie (Dr Oberlin) le 28 juillet 1935. A l'ouverture de la pièce, on trouve : 1° *un ulcère haut situé de la petite courbure*, à l'union du tiers moyen et du tiers supérieur ; 2° *un ulcère pré-pylorique* révélé par une induration et une saillie blanchâtre sous-séreuse.

OBS. III. — B..., trente-sept ans, a une histoire digestive remontant à douze ans :

En 1923, brûlures gastriques intolérables survenant assez précocement après les repas. Vomissements alimentaires ou liquides très acides, soulageant le malade. En 1925 : hématémèse peu abondante. Depuis lors, crises douloureuses tardives durant de un mois à six semaines, avec accalmie complète entre les crises, à condition qu'il suive son régime. Hospitalisé à deux reprises pendant cette longue évolution : une première fois à la Pitié (service du professeur M. Labbé), où le diagnostic d'ulcère fut porté ; une deuxième fois à Saint-Antoine (service du Dr Bensaude), où l'ulcère fut localisé au duodénum. L'intervention conseillée fut refusée. Depuis neuf ans, cet homme a des crises à intervalles irréguliers, mais, depuis trois mois, les douleurs sont intenses et rebelles : sensation de torsion au creux épigastrique apparaissant en moyenne deux heures après les repas. Vomissements de temps à autre. Amaigrissement important, bien que l'appétit soit conservé.

Examen somatique : aucun signe de sténose pylorique. Tubage à jeun : 60 centimètres cubes de liquide bilieux, sans stase alimentaire. Radiographies en série : pylore excentré et dilatation de l'antre. Conclusion : ulcus pré-pylorique ou bulbaire faiblement sténosant.

Gastrectomie (Dr Oberlin) le 13 octobre 1935. Estomac un peu dilaté ; pylore induré, épaissi ; inflammation antrale modérée. A l'ouverture de la pièce, outre l'*infiltration sténosante du pylore* (surtout marquée à la face postérieure), on découvre un *ulcère typique non induré, peu profond*, de la partie moyenne de la petite courbure.

Obs. IV. — T..., quarante-neuf ans, a des troubles digestifs depuis plus de quinze ans. Il a toujours eu des « digestions pénibles », mais c'est depuis 1919 que ces troubles évoluent par crises périodiques de type franchement ulcéreux : douleurs épigastriques deux heures après les repas, se terminant par des vomissements lorsqu'elles étaient très violentes. Après chaque crise, il était amélioré et reprenait du poids. Un examen radiographique, fait en 1923, aurait conclu à l'existence d'un ulcère « pyloro-duodénal ». Un deuxième examen, fait en 1933, aurait montré un aspect de sténose pylorique avec une « tache persistante au niveau du duodénum ». Depuis janvier 1936, crises douloureuses subintrantes avec vomissements alimentaires abondants.

Examen le 11 mars 1936 : clapotage gastrique sous-ombilical quatre heures après les repas, sans ondes péristaltiques. Tubage à jeun : 125 centimètres cubes de liquide avec microstase alimentaire. Radiographie : évacuation gastrique complète cinq heures et demie après le remplissage. Bas-fond gastrique à trois travers de doigt au-dessous des crêtes. Liquide résiduel. Niche typique de la petite courbure, en regard de laquelle la grande courbure est profondément incisée par l'onde péristaltique. Les films en série ne montrent que de rares images bulbaires, et le pylore est mal injecté.

Gastrectomie (Dr Oberlin) le 28 mars 1936. Pylore scléreux, dur, un peu sténosé. A l'examen de la pièce, *ulcère en cratère au tiers moyen de la petite courbure ; ulcère en voie de cicatrisation au bord supérieur du pylore* ; entre ces deux ulcères, *deux autres ulcérations en rhagade, le long de la petite courbure.*

Les caractères communs de ces observations vont nous permettre de résumer les traits saillants de ces ulcères associés du pylore et de la petite courbure.

1° Du point de vue anatomique, il apparaît nettement que les *deux ulcères constatés ne sont pas du même âge.* Chez trois de nos malades, l'antériorité de l'ulcus pylorique est certaine. Dans la statistique de Delore, sur 38 cas, 20 fois l'ulcère du pylore était primitif ; 10 fois, c'était l'ulcère de la petite courbure ; 8 fois, on ne pouvait conclure.

2° Du point de vue clinique, un premier fait est à souligner : la *longueur de l'évolution*, sept ans, douze ans, dix-sept ans. Dans l'observation II, on ne relève qu'une seule crise douloureuse récente, mais celle-ci fut précédée d'une longue période de dyspepsie.

L'âge de nos malades est compris entre trente-six et quarante-neuf ans.

L'existence d'un double ulcère n'enrichit pas la séméiologie. Au contraire, les crises douloureuses semblent espacées ou larvées. Dans un seul cas (obs. I), les douleurs cependant prédominaient à gauche de la ligne médiane. Les hémorragies sont exceptionnelles (une gastrorragie sans gravité dans l'observation III). Ce sont, en réalité, les signes de sténose pylorique qui prédominent. Et encore s'agit-il d'une sténose fruste, sans expression clinique objective, que le tubage à jeun ou la radioscopie permettent seuls d'affirmer.

Il n'est pas interdit de penser que la sténose pylorique peut favoriser, pour une part, l'apparition en amont de l'ulcère de la petite courbure. Delore, qui défend cette opinion, emploie, pour suggérer cette filiation, l'expression d'ulcères *conjugués* et fait remarquer que la gastro-entérostomie a pu guérir les deux ulcères, en supprimant la sténose. Mais celle-ci n'a pas un rôle exclusif, puisque l'ulcère de la petite courbure peut être le premier en date, et même apparaître après anastomose gastro-jéjunale.

Le diagnostic ne peut se fonder sur des arguments purement cliniques. L'examen radiographique n'est pas toujours significatif. Ce n'est qu'exceptionnellement que les deux ulcères se caractérisent l'un et l'autre par une

niche typique (comme le montre un beau cliché de l'atlas de P. Duval, J.-Ch. Roux et H. Béclère). Dans nos 4 observations, la lésion pylorique ne s'est révélée sous l'écran que par des signes indirects. Mais l'ulcère de la petite courbure, responsable de la poussée douloureuse récente, ne s'est traduit que deux fois par une niche indiscutable. Deux fois aussi, il n'a été reconnu qu'à l'intervention.

S'il est difficile de porter, d'une façon ferme, le diagnostic d'ulcères associés, il n'est peut-être pas téméraire d'y penser plus souvent qu'on ne le fait d'habitude, lorsque l'ulcère de la petite courbure s'accompagne de troubles de l'évacuation gastrique. On sait combien ces troubles sont fréquents, et l'opinion classique fait appel, pour les expliquer, à des causes fonctionnelles. Nul doute que ces causes existent, mais il n'est pas moins certain qu'il est des cas où la sténose pylorique est antérieure, liée à un ulcère actif ou cicatrisé du pylore.

Ces particularités cliniques, radiologiques, évolutives, qui nous paraissent ressortir de l'étude des ulcères associés du pylore et de la petite courbure, se retrouveraient, probablement, dans les ulcères simultanés du duodénum et de la petite courbure, dont nous n'avons aucun cas personnel.

L'intérêt de ces faits n'est pas tant d'offrir de difficiles problèmes diagnostiques à la sagacité des cliniciens et des radiologistes que de démontrer la réalité et la fréquence de l'abstraite « maladie ulcéreuse ».

Bibliographie.

ADAMS (W.), Un cas d'ulcères gastriques multiples (*The British med. Journ.*, nº 3782, 1er juillet 1933).

BÉGOUIN et MAGENDIE, Ulcères jumeaux de la petite courbure (*Soc. anat.-clin. de Bordeaux*, 6 janvier 1930; *Bordeaux chirurgical*, juillet 1930).

DELORE (X.) et MALLET-GUY (P.), Ulcère de la petite courbure succédant à un ulcère duodénal, traité, déjà compliqué d'un ulcère peptique de la bouche anastomotique (*Soc. méd. et sc. médic. Lyon*, 5 nov. 1924).

DELORE (X.), MALLET-GUY (P.) et DUCROUX (P.), Les ulcères conjugués du pylore et du corps de l'estomac (*Presse médicale*, 7 août 1926, p. 996).

DELORE (X.), MALLET-GUY (P.) et VACHER (A.), Les formes multiples et récidivantes de l'ulcère de l'estomac (*Lyon chirurg.*, t. XXII, p. 620).

DELORE (X.), COMBE et LABRY, Des ulcères doubles du pylore et du cardia (*Lyon méd.*, 1925, t. LXXVI, p. 517).

DUVERGER (J.) et DAX (C.), Sur un cas d'ulcère double du pylore et du cardia (*Journ. méd. de Bordeaux*, 1923, t. LIII, p. 840).

JEANNE, Sténose médiogastrique et sténose pylorique associée (*Normandie médic.*, 1923, t. XXIV, p. 119).

JUDD et PROCTOR, Multiple gastric ulcus (*Med. Journ. and Record*, 21 janvier 1925, t. CXXI, p. 93).

PALASSE et COLAS, Ulcères multiples de l'estomac avec hémorragies (*Soc. nat. de méd. et des sc. méd. Lyon*, 3 avril 1935).

PAPIN (F.), Ulcères multiples de la petite courbure de l'estomac (*Gaz. hebd. de la Soc. de méd. de Bordeaux*, 22 avril 1934).

INTOXICATION DIGITALIQUE MASSIVE ET ARYTHMIE COMPLÈTE

PAR

Paul HALBRON, Jacques LENORMAND, André MEYER-HEINE

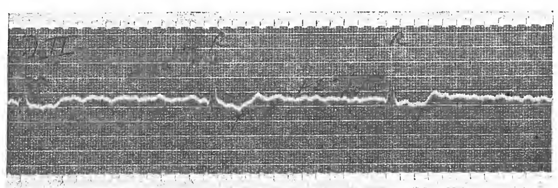
Parce que, dans la plupart des cas, au cours du traitement digitalique, nous obtenons le ralentissement et la régularisation escomptés du rythme cardiaque, nous oublions trop combien peut être variable l'action de cette substance sur les diverses fonctions myocardiques. L'état antérieur du cœur, la dose donnée du médicament et, parfois, une inexplicable « intolérance » du malade à celui-ci sont autant de facteurs qui expliquent l'étroitesse des schémas pharmaco-dynamiques.

L'arythmie complète, au cours de l'insuffisance cardiaque, est une des principales indications du traitement digitalique. Cependant, il existe des cas peu connus d'arythmie complète déclenchée par la digitaline.

Voici, à ce propos, une observation d'intoxication massive qui conserve tout son intérêt, quel que soit le sens dans lequel on interprète l'action de la digitaline sur l'excitabilité auriculaire.

Mlle G... Denise, âgée de vingt-deux ans, est admise d'urgence dans notre service de l'Hôtel-Dieu, le 3 mai 1936. Elle est atteinte, depuis des années, de maladie mitrale. Il y a quelque temps, son état s'est aggravé. Une crise présentant tous les caractères de l'œdème

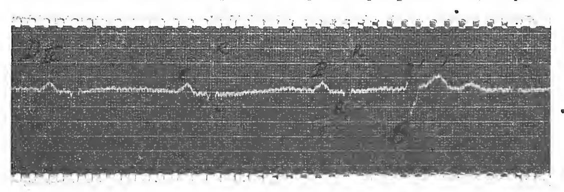
pulmonaire aigu est survenue il y a trois mois et fut enrayée par une saignée immédiate. Depuis, la malade a été traitée, avec peu de succès semble-t-il, par des cures alternées de digitaline et de strophantus. Désespérée d'être atteinte d'un mal incurable, M[lle] G... tente de se suicider. Elle absorbe un flacon entier de digitaline et un flacon presque plein d'un mélange de digitaline et d'ouabaïne. Une demi-heure après, apparaît un malaise fait de



Électro-cardiogramme II (5 mai 1936).

vertige, de céphalée progressive et de nausées, et la malade commence à rejeter, dans des vomissements muqueux, puis bilieux, une partie du toxique qu'elle a absorbé. Dès l'arrivée à l'hôpital est pratiqué un lavage d'estomac, et, par la suite, des lavements évacuateurs sont prescrits.

Pendant plusieurs jours, la femme, que nous



Électro-cardiogramme III (20 mai 1936).

soignons par l'atropine, le camphre à hautes doses, la caféine, reste pâle, prostrée, inerte, et nous craignons à tout moment de la voir succomber à une syncope.

Le pouls est irrégulier, extrêmement ralenti, et pendant une quinzaine de jours il va osciller entre 30 et 45. La tension artérielle demeure à 11-5. Les jambes sont légèrement œdématiées.

La malade est sortie très lentement de son état d'instabilité vitale, lorsque, le 19 mai, elle présente une crise de dyspnée subite. La température s'élève à 39°; le pouls jusque-là ralenti remonte à 84, tandis qu'apparaissent les signes pleuro-pulmonaires d'un infarctus.

Un traitement par injections intraveineuses d'ouabaïne est mal toléré, et le pouls, bien que devenu régulier, redescend à 40.

A part cet incident cardio-pulmonaire, rien ne vint plus troubler la convalescence de la malade. Elle resta jusqu'en août à l'hôpital. Depuis, nous l'avons examinée à plusieurs reprises. Le pouls conserve un rythme normal, et aucun signe de décompensation ne se surajoute à ceux de la maladie mitrale.

L'histoire est banale d'un cardiaque qui tente de mourir en absorbant une dose massive de digitaline, qui vomit une partie du toxique

et qui, après quelques jours d'asthénie extrême, avec ralentissement du pouls, finit le plus souvent par guérir. Si nous publions cette observation, c'est que les tracés électro-cardiographiques lui donnent quelque originalité.

5 *Mai.* — Le premier tracé obtenu le 5 mai, le lendemain de l'entrée de la malade à l'Hôtel-Dieu, montre, avant tout, une bradycardie à 45, bradycardie irrégulière due à une arythmie complète par fibrillo-flutter.

L'onde T est négative, ou tout au moins au-dessous de la ligne iso-électrique en D II et D III. En D I, elle est simplement aplanie.

15 *Mai.* — Un nouveau tracé n'apporte rien de nouveau.

20 *Mai.* — Cinq jours après, en revanche, l'état électro-cardiographique s'est complètement modifié.

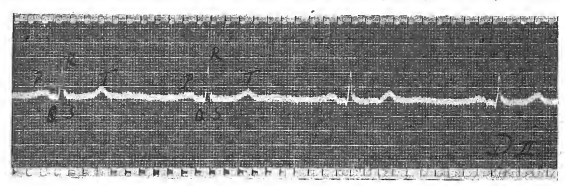
Fait capital, l'arythmie complète a disparu et une volumineuse onde P, négative en D III, montre que l'oreillette n'est plus en fibrillation. Par ailleurs, la bradycardie est moins accentuée que précédemment, et le cœur bat à 64 par minute. Cette bradycardie sinusale (l'espace PR n'excède pas 0"20) est accompagnée d'une arythmie de même origine. De temps en temps survient une extrasystole ventricule gauche.

L'onde T est aplanie, se confondant avec la ligne iso-électrique.

18 *janvier* 1937. — Nous avons pratiqué, dix mois après la tentative de suicide, un nouvel électro-cardiogramme.

Il est comparable au précédent qui fut obtenu durant la convalescence de la malade. Cependant, les extrasystoles ventriculaires, d'observation courante au cours de l'intoxication digitalique, ont maintenant disparu. Notons surtout un fait très intéressant : l'onde T, d'abord inversée sur le premier tracé (5 mai), simplement aplanie ensuite (tracé du 20 mai), est réapparue positive dans les trois dérivations du présent électro-cardiogramme. Depuis le travail de Cohn et Fraser, les modifications du segment RT et de T, provoquées par la digitaline, ont été l'objet de nombreuses discussions. Et récemment Routier et Puddu en ont discuté la fréquence et la signification chez les sujets sains ou atteints de cardiopathie.

Des données électro-cardiographiques, nous ne retiendrons que l'arythmie complète qui, quinze jours après l'absorption massive de digitaline, disparaît pour faire place à une simple bradycardie sinusale. L'état de la malade avant son entrée à l'hôpital nous étant inconnu, aucun tracé n'ayant été pratiqué, affirmer que la digitaline a provoqué ou, au contraire, guéri l'arythmie complète, c'est tirer l'interprétation à pile ou face. Les deux éventualités sont possibles. Il est possible que la fibrillation ait été déclenchée par l'intoxication massive, pour disparaître ensuite avec l'élimination du toxique, les lésions auriculaires du rétrécissement mitral ayant joué un rôle prédisposant, mais insuffisant, pour créer un trouble durable. Il est curieux, au cours des empoisonnements par la digitale, de constater par l'électro-cardiographie combien peut être fugace une atteinte massive des fonctions du myocarde, même lorsque ce dernier était déjà altéré.



Électro-cardiogramme IV (18 janvier 1937).

Des cas assez nombreux de fibrillation auriculaire provoqués par la digitaline ont ét

rapportés, Mac Eackern et H.-M. Baber en ont observé trois. Il s'agissait d'asystoliques présentant un rythme sinusal normal. La digitaline à doses élevées fit survenir une arythmie complète avec modification de l'onde T, mais la cessation du médicament ne suffit généralement pas à rétablir le rythme normal. Airo de Allmeido Ramos, à propos de trois observations personnelles, a étudié tout particulièrement la fibrillation déclenchée par le traitement digitalique. Cet accident est rare; il est susceptible de régresser, et l'état du malade peut s'améliorer malgré son apparition. Une certaine idiosyncrasie personnelle peut prédisposer aux troubles d'intoxication.

Chez notre malade, la fibrillation auriculaire ne fut qu'épisodique. Concomitante de l'intoxication digitalique, elle n'est pas réapparue. Depuis un an, le pouls reste régulier, et le tracé pratiqué en janvier dernier montre un rythme normal. Peut-être est-ce un argument, très fragile d'ailleurs, en faveur du caractère toxique de cette arythmie complète.

L'hypothèse d'une tentative providentielle de suicide apportant à la malade une dose de digitaline suffisante pour supprimer un trouble auriculaire préexistant est séduisante, mais rien ne permet de l'étayer. Sans doute, durant les mois qui précédèrent l'intoxication, l'état cardiaque s'était-il aggravé, et la malade avait-elle présenté un épisode pulmonaire d'allure œdémateuse, mais cela est loin d'impliquer forcément l'existence d'une arythmie complète. Il n'en reste pas moins établi que ce trouble est susceptible de disparaître par la médication digitalique. Pour Stroud, Laplace et Reisinger, la fibrillation auriculaire relève avant tout du traitement digitalique continu, et il est exceptionnel que la quinidine ait donné de meilleurs résultats. Tel est l'avis d'Edens. Partisan, dans l'arythmie complète avec insuffisance cardiaque, du traitement prolongé par la digitaline, il rappelle cependant que cette dernière agit d'une façon très variable sur les troubles du rythme auriculaire. Elle peut guérir le flutter ou le transformer en fibrillation, guérir cette dernière ou la transformer en flutter.

L'action de la digitaline sur le rythme auriculaire peut se contredire. Elle n'est pas à sens unique. La digitaline est susceptible de guérir l'arythmie complète, aussi bien que de la provoquer. Nous avons voulu insister sur ce paradoxe thérapeutique.

Bibliographie.

1. AIRO DE ALLMEIDO RAMOS, Rythmes toxiques digitaliques (*Revue sud-américaine de médecine et de chirurgie*. Analyse dans *Arch. cœur*, p. 356, 1934).
2. BRUGSCH et KLING-MULLER, Arythmie par fibrillation auriculaire et son traitement (*Thérapie der Gegenwart*, t. LXX, n° 7, juillet 1929).
3. MAC EACKERN et BAKER, Fibrillation auriculaire. Sa production par l'emploi de la digitale (*Amer. Journ. of the med. sciences*, t. CLXXXIII, n° 1, p. 35, 2 janvier 1932).
4. EDENS, Le traitement digitalique 1934 (*Compte rendu*, in *Archives du cœur*, mai 1934).
5. GAGNIÈRE, De la posologie de la digitale et de l'ouabaïne précisée par leur action dans l'arythmie complète (*Thèse de Lyon*, n° 84, 1928-29).
6. LUTEMBACHER, Les arythmies prémonitoires de l'intoxication par les toni-cardiaques (*Bull. méd.*, t. XLIV, n° 3, 18 janvier 1930).
7. STROUD, LAPLACE et REISINGER, Étiologie, pronostic et traitement de la fibrillation auriculaire (*The Amer. Journ. of the med. sciences*, janvier 1932. Analyse dans *Archives du cœur*, p. 357, 1934).
8. WILMAERS, Administration de la digitale dans la fibrillation auriculaire (*Le Scalpel*, p. 1341-52, décembre 1929 et 8 février 1930)

VALEUR DU COEFFICIENT D'IMPÉDANCE DANS LE DIAGNOSTIC DES HYPERTHYROÏDIES

PAR

le Dr Roger LAMY

Le diagnostic des hyperthyroïdies n'est pas toujours facile et l'on éprouve parfois quelque embarras, en face d'un sujet présentant certains signes de la série basedowienne : nervosité, tremblements, tachycardie, instabilité thermique, amaigrissement et légère augmentation du volume de la thyroïde.

Au lieu d'un hyperthyroïdien, ne s'agit-il pas plutôt d'un névropathe, d'un cardiaque ou même d'un tuberculeux au début ? La question est d'importance, aussi, depuis longtemps, la clinique cherche-t-elle un appui auprès du laboratoire.

De nombreux tests ont été proposés :

détermination du métabolisme basal, test de l'adrénaline de Gœtsch, test de tolérance à la quinine de Bram, test de Kottmann... etc. Des controverses parfois vives se sont engagées sur leur valeur respective, et finalement tous ont été abandonnés sauf le métabolisme de base, qu'il est devenu classique de rechercher lorsqu'on soupçonne une dysfonction thyroïdienne.

Mais cette épreuve elle-même n'est pas exempte de critiques ; on lui reproche de comporter de nombreuses causes d'erreur, d'être difficile à exécuter correctement et d'exiger de l'opérateur beaucoup d'habileté et d'expérience, si l'on veut que les nombres obtenus aient une réelle valeur. Un autre inconvénient tient à ce que le malade doit observer un repos physique et mental complet durant quelques heures avant la mesure, condition qui est rarement respectée.

Devant l'incertitude fréquente des résultats obtenus par cette méthode, de nouvelles recherches ont été entreprises, basées sur les travaux de Vigouroux, relatifs à la résistance électrique du corps humain ; elles ont abouti au test électrique de l'angle d'impédance du Dr Brazier, de Londres.

Après avoir repris l'étude faite par cet auteur, nous pensons avec lui que le nouveau test constitue un élément important du diagnostic des thyréotoxicoses et qu'il présente une supériorité marquée sur le métabolisme basal. Ses bases physiques et la description de l'appareil utilisé pour sa détermination ont fait l'objet d'articles antérieurs; nous nous bornerons donc, dans ce qui suit, à une courte définition et à un bref exposé de la technique de sa mesure, pour insister surtout sur sa signification clinique.

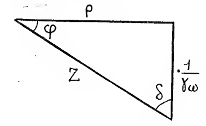
Angle d'impédance et coefficient d'impédance.

Angle d'impédance. — Le corps humain est un assemblage de substances plus ou moins isolantes et d'électrolytes divers, ces derniers étant décomposables par le courant électrique. Malgré sa très grande complexité, il peut être considéré comme équivalent à l'association d'une résistance pure ρ (résistance ohmique) et d'une capacité γ, comprenant la capacité propre du corps ou capacité électrostatique ordinaire, et une capacité due au phénomène de polarisation.

Lorsque le corps humain est traversé par un courant alternatif de fréquence f, il oppose à son passage, comme tout électrolyte, une impédance Z supérieure à la résistance ohmique et qui dépend de f, ρ et γ. On établit en physique que :

$$Z^2 = \rho^2 + \frac{1}{\gamma^2 \omega^2}, \quad \omega = 2\pi f.$$

Connaissant les quantités f, ρ et γ, on peut trouver Z immédiatement par construction



géométrique (Z est l'hypoténuse d'un triangle rectangle construit sur ρ et $\frac{1}{\gamma\omega}$ comme côtés). Le vecteur Z forme avec les vecteurs composants ρ et $\frac{1}{\gamma\omega}$ deux angles φ et δ bien connus des physiciens.

La valeur de l'angle δ ne dépend que de la nature du diélectrique (corps humain ici) traversé par le courant, elle est indépendante de la taille et de la conformation des individus ; c'est cet angle δ qui a été pris par Mrs. Brazier comme indicateur du fonctionnement thyroïdien, sous le nom d'angle d'impédance. Mais, pour des raisons de commodité, les résultats peuvent être exprimés par la valeur correspondante de l'angle φ (puisque δ et φ sont complémentaires) ou encore par la tangente de φ, cet angle étant toujours petit. Pour chaque individu, il existe une valeur de δ, de φ, et de tangente φ ; le problème se ramène donc à la mesure de φ.

Mesure de tg φ. — L'impédance d'un électrolyte se mesure habituellement avec un pont de Wheatstone, constitué par trois résistances sans self-induction, dont une R variable, une capacité variable C, la résistance inconnue et un téléphone à la place du galvanomètre habituel. Le pont est alimenté par un

courant alternatif de moyenne fréquence produit par un oscillateur à lampes.

Pour faire une mesure, le sujet (résistance inconnue) est assis dans une position bien déterminée et il est mis en circuit par l'intermédiaire de deux bacs remplis d'eau salée, dans lesquels il plonge les avant-bras. Le courant qui le traverse est d'intensité suffisamment faible, deux à trois milliampères, pour être imperceptible. On règle le pont en agissant successivement sur la résistance et la capacité variables ; lorsque l'équilibre est obtenu, le téléphone devient silencieux, il suffit alors de lire la capacité d'équilibre C pour avoir la valeur de tg φ. Le calcul permet d'établir en effet que tg $\varphi = 2\pi f r_2$ C. Dans cette formule la quantité $2\pi f r_2$ est une constante de l'appareil et, si l'on connaît les limites entre lesquelles C varie pour l'ensemble des individus, il est facile d'établir une table renfermant toutes les valeurs utiles de tg φ.

Après avoir procédé à une série d'expériences pour déterminer l'influence de la fréquence, du degré d'immersion, de la concentration et de la température des bains, nous avons adopté pour nos mesures une fréquence f = 15 000, une concentration de 1 p. 100 en NaCl pour la solution salée des bacs, et une immersion des bras allant jusqu'à 1 centimètre environ au-dessus du pli du coude.

Le facteur température n'a aucune influence entre 5 et 45°. Dans ces conditions, l'état d'émotion, les périodes de digestion, les petits mouvements du sujet, de légères différences dans le degré d'immersion n'amènent pratiquement aucun changement dans les résultats. Une préparation par repos ou jeûne n'est pas nécessaire, et le test est obtenu en quelques minutes. Une simple lecture permet, en se reportant à une table, de connaître immédiatement tg φ, et la mesure peut être répétée plusieurs fois de suite, sans qu'il en résulte aucun ennui, ni fatigue pour le sujet. L'influence personnelle de l'opérateur sur les résultats est complètement éliminée.

Valeur de tg φ chez les sujets normaux. Coefficient d'impédance. — Une série de mesures effectuées sur des individus normaux a montré que la valeur de tg φ variait peu d'un jour à l'autre. Cependant, chez les femmes, la courbe de tg φ en fonction du temps passe par des valeurs sensiblement périodiques et présente, en général, un maximum au moment des règles ; mais la différence entre les points maximum et minimum est petite. Chez les sujets normaux que nous avons examinés, nous n'avons trouvé qu'un écart assez faible entre les diverses valeurs de tg φ et sa valeur moyenne pour l'ensemble. Chez 35 femmes, nous avons obtenu comme moyenne : tg φ = 0,127, avec un écart de $\pm$ 0,010, c'est-à-dire que les valeurs normales sont comprises entre tg φ = 0,117 et tg φ = 0,137. Chez 38 hommes : tg φ = 0,165 à $\pm$ 0,014 près. Ces moyennes, qui ont déjà subi des modifications, pourront en subir encore, lorsqu'un grand nombre d'individus aura été examiné. On remarquera que la moyenne de tg φ est plus basse chez les femmes que chez les hommes. Dans chaque sexe, elle est prise arbitrairement pour 0, et ce que l'on considère cliniquement c'est la différence entre la valeur de tg φ du sujet examiné et cette moyenne normale. A une diminution de tg φ, il correspond une augmentation de tg φ (puisque φ et δ sont complémentaires) et l'angle d'impédance d'un sujet, ou plus exactement son coefficient d'impédance, est donné par la formule suivante :

Coefficient d'impédance (1) = (tg φ normal — tg φ mesuré) 1 000.

(On multiplie par 1 000 pour ne pas avoir de chiffres décimaux.) Par exemple, soit tg φ = 0,110 pour une femme, le coefficient d'impédance sera : (0,127 — 0,110) 1 000 = + 17.

Malgré sa grande complication apparente, cette manière d'exprimer les résultats est très commode pour l'usage clinique. Le coefficient d'impédance varie avec l'âge ; les enfants ont tous un chiffre élevé qui va en décroissant ; de plus, la différence au point de vue sexe n'existe pas entre eux et ne se manifeste guère avant l'âge de quatorze ans.

Valeur du coefficient d'impédance dans l'hyperthyroïdie et le goitre simple. Comparaison avec le métabolisme basal.

Le coefficient d'impédance dans l'hyperthyroïdie et le goitre simple. — A l'heure actuelle, soixante-seize individus, at-

(1) Un angle ne peut être la différence de deux tangentes, nous n'avons donc pas conservé l'appellation d'angle d'impédance donné par Mrs. Brazier à la différence tg φ normal — tg φ mesuré, et nous lui préférons l'expression coefficient d'impédance.

teints de syndrome de Basedow ou de goitre simple, ont été soumis au test de l'impédance, dans le service de physiothérapie de l'Hôtel-Dieu, après étude clinique et détermination du métabolisme basal le plus souvent. Les tableaux I et II résument nos résultats. Leur examen met en relief les points suivants :

1° Chez les malades atteints de syndrome de Basedow primitif ou secondaire, le coefficient d'impédance est augmenté et dépasse presque toujours de beaucoup l'écart observé chez les sujets normaux. Pour les quarante-quatre femmes que nous avons examinées, la valeur moyenne du coefficient d'impédance est + 35, alors que l'écart normal est environ + 10. On trouve, en général, que plus la maladie est grave, plus le coefficient d'impédance est élevé.

2° Dans les goitres simples, le coefficient

TABLEAU I. — **Hyperthyroïdies.**

NUMÉRO des observations.	DIAGNOSTIC.	COEFFICIENT d'impédance.	MÉTABOLISME basal p. 100.	NUMÉRO des observations.	DIAGNOSTIC.	COEFFICIENT d'impédance.	MÉTABOLISME basal p. 100.
1	Basedow.	+ 21	+ 46	26	Goitre basedowifié.	+ 38	
2	Goitre basedowifié.	+ 13		27	—	+ 44	
3	Basedow.	+ 22	+ 54	28	—	+ 27	
4	—	+ 42	+ 21	29	—	+ 25	
5	—	+ 29	+ 28	30	Basedow.	+ 18	+ 14
6	—	+ 44	+ 60	31	—	+ 37	+ 38
7	Goitre basedowifié.	+ 30		32	—	+ 62	+ 63,7
8	—	+ 38	+ 38	33	—	+ 73	
9	—	+ 42	+ 36	34	Goitre basedowifié.	+ 73	+ 60
10	—	+ 20	+ 17,5	35	Basedow.	+ 54	+ 52
11	—	+ 23		36	Goitre basedowifié.	+ 30	+ 42
12	—	+ 32	+ 78	37	Basedow.	+ 54	+ 52
13	—	+ 14	+ 15,5	38	—	+ 83	+ 82
14	—	+ 20		39	Goitre basedowifié.	+ 49	
15	—	+ 49	+ 37	40	Basedow léger.	+ 13	+ 14
16	—	+ 28	+ 65	41	Goitre basedowifié.	+ 32	
17	—	+ 55		42	Basedow.	+ 73	+ 80
18	—	+ 31		43	—	+ 32	+ 67
19	—	+ 39		44	Goitre basedowifié.	+ 44	+ 60
20	—	+ 27		45	Basedow léger.	+ 18	+ 27
21	—	+ 34		46	Basedow.	+ 63	+ 70
22	Basedow.	+ 34	+ 18	47	—	+ 65	
23	—	+ 22	+ 42	48	—	+ 63	+ 66
24	—	+ 27	+ 12	49	Goitre basedowifié.	+ 28	
25	Goitre basedowifié.	+ 14					

TABLEAU II. — **Goitres simples.**

NUMÉRO des observations.	DIAGNOSTIC.	COEFFICIENT d'impédance.	MÉTABOLISME basal p. 100.	NUMÉRO des observations.	DIAGNOSTIC	COEFFICIENT d'impédance.	MÉTABOLISME basal p. 100.
1	Goitre simple.	— 20	— 15	15	Goitre simple scléreux.	— 8	— 13
2	—	— 9	— 6	16	Goitre simple.	— 1	
3	—	— 10		17	—	— 1	
4	—	— 13		18	—	+ 5	
5	—	— 13	+ 11	19	—	— 28	— 27
6	Goitre simple colloïde.	— 4	— 24	20	—	+ 3	
7	Goitre simple.	+ 8		21	—	+ 2	
8	—	+ 9		22	—	— 14	0
9	—	+ 8	— 5	23	—	+ 9	+ 7,5
10	—	+ 2,5		24	—	+ 4	— 4
11	—	— 2	— 13	25	—	— 13	
12	—	— 14		26	—	+ 4	
13	—	— 4	+ 9	27	—	+ 8	
14	—	— 3	+ 4				

d'impédance est normal ou abaissé. Sa valeur moyenne est environ — 4 pour les vingt-sept cas que nous avons étudiés.

La mesure du coefficient d'impédance peut donc permettre de déceler les premiers symptômes de goitre toxique. Un certain nombre d'individus, atteints de maladies diverses, a été également soumis au test de l'impédance, mais aucune corrélation entre celui-ci et une affection différente de l'hyperthyroïdie ou du myxœdème n'a pu être mise en évidence jusqu'à présent. Ce fait, observé aussi par Robertson et Wilson, tend à prouver que la nouvelle méthode est spécifique du fonctionnement thyroïdien.

Comparaison avec le métabolisme basal. — Les tableaux I et II montrent qu'il existe un rapport assez étroit entre le métabolisme basal et le coefficient d'impédance, surtout en ce qui concerne les hyperthyroïdies. Mais cet accord, cette similitude de chiffres même, sont conventionnels, et tiennent à l'expression clinique choisie pour le nouveau test.

En réalité, métabolisme basal et coefficient d'impédance reposent sur des bases certainement différentes, et chacun d'eux a une signification physiologique et pathologique propre. L'un est la mesure de la quantité d'énergie strictement nécessaire au simple maintien de la vie, l'autre est très probablement lié à la perméabilité cellulaire des tissus vivants. Il ne faut donc pas se montrer surpris de voir des divergences s'installer entre eux, dès que le facteur thyroïdien est absent ou même n'est plus seul en cause.

Cependant, dans tous les cas où le métabolisme basal est augmenté par thyréotoxicose, alimentation thyroïdienne ou injection de thyroxine, le coefficient d'impédance subit également une augmentation. En comparant les deux tests, Mrs. Brazier a trouvé que sur 84 cas de thyréotoxicose, 69 d'entre eux, soit 82 p. 100, donnaient un coefficient d'impédance au-dessus des limites normales, tandis que sur une série comprenant 46 cas, parmi les précédents, 29 d'entre eux, soit 63 p. 100 seulement, avaient un métabolisme basal supérieur à la normale. Mrs. Brazier en a déduit avec raison que le coefficient d'impédance constituait un moyen plus sûr que le métabolisme basal pour déceler l'hyperthyroïdie.

Toute une série d'expériences physio-pathologiques a été faite dans le but de savoir si l'augmentation du coefficient d'impédance était due uniquement à un état basedowien, et si tout facteur produisant une variation du métabolisme basal déterminait également une variation du coefficient d'impédance.

Des individus normaux ont été soumis à l'action de la thyroxine, de l'extrait thyroïdien, de l'iode et de modificateurs des systèmes sympathique et parasympathique, en mesurant le métabolisme basal et le coefficient d'impédance, avant et après leur administration.

Les résultats obtenus sont nets. Le métabolisme basal est augmenté par la thyroxine, l'extrait thyroïdien, la pilocarpine et l'éphédrine ; par contre, l'atropine et l'iode n'ont aucun effet. Quant au coefficient d'impédance, il est augmenté seulement par la thyroxine et l'extrait thyroïdien. Ce résultat est encore en faveur de la spécificité du nouveau test au point de vue fonctionnement thyroïdien.

Conclusion.

Le coefficient d'impédance constitue un test précis, dans des conditions de mesure bien définies, et sa détermination rapide et facile est exposée à moins de causes d'erreurs que celle du métabolisme basal.

Sa valeur est augmentée dans les cas d'hyperthyroïdie, normale ou diminuée dans le goitre simple. Il peut donner une indication très utile pour le diagnostic des premiers symptômes de goitre toxique.

Bibliographie.

VIGOUROUX, Sur la résistance électrique considérée comme signe clinique (*Progrès médical*, 1888).

BRAZIER, Méthode de recherche de l'impédance du corps humain en courant alternatif (*Journ. Inst. Elect. Engineers*, t. XXIII, 1933).

BRAZIER, Méthode électrique pour le diagnostic des affections de la glande thyroïde (*Lancet*, 30 septembre 1933).

BRAZIER, Rapport du test de l'angle d'impédance pour les thyréotoxicoses avec les variations du métabolisme basal (*Lancet*, 20 janvier 1934).

BRAZIER, Étude de l'angle d'impédance chez les enfants normaux (*Lancet*, 20 octobre 1934).

BRAZIER, Diagnostic des thyréotoxicoses (*Lancet*, 1er décembre 1934).

BRAZIER, L'angle d'impédance dans les maladies de la thyroïde (*Endocrinology*, septembre 1936).

ROBERTSON, Diagnostic des thyréotoxicoses (*Lancet*, 10 novembre 1934).

ROBERTSON et WILSON, Étude combinée du métabolisme basal et de l'angle d'impédance dans les thyréotoxicoses et le myxœdème (*Lancet*, 24 novembre 1934).

ROBERTSON et WILSON, Diagnostic des thyréotoxicoses (*Lancet*, 8 décembre 1934).

ROBERTSON et WILSON, Détermination de l'angle d'impédance : expériences et corrélations diverses (*The Journal of Physiology*, vol. LXXXIV, nº 4, décembre 1935).

HOLIDAY et SMITH, L'angle d'impédance du corps humain (*Lancet*, 21 juillet 1934).

SAINTON et R. LAMY, Le diagnostic des hyperthyroïdies par un test électrique, d'après les travaux récents (*La Presse médicale*, nº 53, 4 juillet 1934).

SAINTON, DAUSSET, R. LAMY, L'angle d'impédance et sa mesure (*Bull. Soc. fr. d'élect. et rad.*, janvier 1935).

SAINTON, DAUSSET, R. LAMY, Le test électrique de l'angle d'impédance dans les états d'hyperthyroïdie (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, nº 4, 1er février 1935).

SAINTON et R. LAMY, Les modifications de l'angle d'impédance sous l'influence de la thyroxine (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, nº 14, 12 avril 1935).

R. LAMY, Le test électrique de l'angle d'impédance (Blondel La Rougery. Paris 1935).

R. LAMY, Le test électrique de l'angle d'impédance (*Revue d'actinologie et de physiothérapie*, novembre-décembre 1935).

ACTUALITÉS MÉDICALES

Agranulocytose aiguë mortelle due à l'intoxication par le dinitrophénol.

Si les cas d'agranulocytose dus à l'absorption d'amidopyrine sont actuellement fort nombreux, on ne connaît encore que trois cas d'agranulocytose par le dinitrophénol, tous terminés par la guérison. A. GOLDMAN et M. HABER (*The Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 26 décembre 1936) en rapportent un cas mortel. Il s'agit d'une jeune fille de treize ans chez qui les symptômes d'intoxication survinrent à la suite d'ingestion de dinitrophénol à dose subfébrile pendant une période de quarante jours. Elle fut emportée en quarante-huit heures par une angine agranulocytaire typique avec absence complète des granulocytes dans le sang. L'autopsie ne montra pas de modifications notables des organes hématopoïétiques. La malade pesait environ 120 kilogrammes ; elle aurait pu, d'après le travail de Cutting, prendre une dose quotidienne de 6 grains et demi (420 milligrammes) ; mais elle n'avait absorbé, sur les conseils de son médecin, qu'une dose de 1 grain et demi (97mg,5) par jour pendant quarante jours ; pendant cette période, elle avait perdu 25 livres. La dose absorbée était donc bien en deçà de la marge de sécurité habituellement admise ; aussi semble-t-il à l'auteur que les accidents puissent être dus soit à une accumulation toxique, soit à une idiosyncrasie. Il n'existe malheureusement encore aucun critère qui permette d'évaluer la sensibilité d'un malade à ce médicament ; il faut se borner à une surveillance attentive avec mesure quotidienne du pouls et de la température, numérations globulaires répétées, mesures du métabolisme et de la chute de poids. Il n'existe aucun antidote spécifique de l'intoxication par le dinitrophénol : seul le pentnucléotide peut, dans les cas moins aigus, avoir quelque efficacité.

JEAN LEREBOULLET.

Kystes congénitaux du poumon.

Les kystes congénitaux du poumon, considérés longtemps comme des exceptions rarissimes, ont vu leur fréquence augmenter considérablement ces dernières années. Pour J. CASHKING et L.-C. HARRIS (*The Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 23 janvier 1937), ces cas seraient même encore plus nombreux s'ils étaient recherchés par des méthodes appropriées. Ils pensent que ces kystes résultent d'une anomalie qui interrompt la canalisation ou une ramification d'une racine bronchique chez l'embryon ; la portion ainsi séparée garde les caractéristiques bronchiques en se développant ; la sécrétion de la muqueuse fournit le liquide du kyste trouvé à la naissance. L'évolution ultérieure ne dépend plus du facteur congénital, mais du développement et de l'extension de l'infection, de l'existence ou non d'une communication avec les bronches et de la nature de cette communication ; on peut avoir ainsi des kystes infectés ou stériles, liquides ou gazeux. Après avoir précisé la symptomatologie et le diagnostic de ces kystes, les auteurs insistent sur ce fait que, une fois le diagnostic établi, une surveillance soigneuse, clinique et radiologique, destinée à éviter l'infection, doit être établie chez ces malades jusqu'à ce qu'ils atteignent un âge auquel la chirurgie thoracique puisse remplacer les efforts palliatifs moins efficaces pour guérir une affection d'un si grave pronostic.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

A PROPOS DU TRAITEMENT DES ABCÈS DU SEIN PAR L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE

(IMPORTANCE DE L'EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE PRÉALABLE)

PAR

R. SOUPAULT, M. LÉVY-BRUHL
et
Suzanne MOULIER

On trouve, dans la thèse de l'une de nous (1), la relation de 23 cas d'abcès du sein au cours de la lactation que nous avons traités par l'anatoxine staphylococcique (2). 21 malades ont tiré de cette thérapeutique un bénéfice évident, et la guérison a été obtenue avec ou sans ponction, mais en tout cas sans opération et de façon complète, en quinze à vingt jours en moyenne. Par contre, deux observations constituent des échecs, mais — et c'est là le point qui nous semble intéressant — des échecs prévus de par les données du laboratoire. En effet, alors que l'examen microbiologique systématiquement pratiqué de la suppuration mammaire prélevée par ponction aseptique avait montré, dans nos 21 premiers cas, la présence du *staphylocoque* tant à l'examen direct qu'à la culture, l'analyse bactériologique du pus de l'abcès mettait en évidence, chez nos deux dernières malades, la présence, à l'état pur, du *streptocoque*. Ayant alors, en dépit de cette indication, appliqué un traitement identique à celui qui avait été institué dans les cas précédents, nous avons vu l'affection évoluer nettement vers une aggravation progressive, ce qui a nécessité une intervention : larges incisions suivies de drainage.

Voici l'histoire de ces deux malades :

OBSERVATION I. — Mme D... Jeanne, trente et un ans.

Examen bactériologique du pus prélevé par ponction le 4 septembre 1936 : Présence de cocci Gram + en diplocoques (streptocoque).

Histoire clinique. — Accouchement normal le 10 juillet 1936. Allaitement au sein. Abcès du sein droit dix jours après l'accouchement, soigné en ville par du propidon (3 piqûres), et incision fin juillet, dont on voit la cicatrice linéaire de 3 centimètres, bourgeonnante, avec induration sous-jacente de la grosseur d'une noix à la fin du mois d'août. La malade vient nous consulter le 29 août pour abcès du sein gauche ayant débuté trois semaines auparavant, et déjà soigné par trois nouvelles piqûres de propidon. Devant l'extension du processus, la malade vient à l'hôpital. Le sein est en effet très gros, très douloureux en totalité, tendu et rouge, mais il n'y a pas de fluctuation. La température est aux environs de 40°, et l'état général est altéré. Nous ponctionnons en un point quelconque du sein, et, malgré la réponse du laboratoire, nous instituons le traitement par l'anatoxine ; les quatre piqûres ont été faites. Le sein a gardé son aspect, (sans cependant que la fluctuation apparaisse), pendant trois semaines, pendant lesquelles la température s'est maintenue entre 38° et 39°. La résolution ne s'est faite que très lentement par la suite.

La malade, revue cinq semaines après son admission, n'a plus de température, l'état général est satisfaisant, mais le sein, de coloration normale et non douloureux, est encore tendu.

OBS. II. — Mme B... Hélène, vingt et un ans, primipare.

Examen bactériologique du pus prélevé par ponction le 25 janvier 1937.

Examen direct : Gram + en chaînettes (aspect de streptocoque).

Ensemencement : culture de streptocoque, à l'état pur.

Histoire clinique. — Accouchement en juillet 1936 d'un enfant mort-né. La malade souffre depuis la première semaine de janvier 1937 et vient consulter le 25 janvier 1937.

Le sein gauche est rouge, douloureux, fluctuant dans toute sa partie interne. La température est à 39°,5. L'état général est altéré. Malgré la réponse du laboratoire, nous faisons la première piqûre d'anatoxine, mais la rougeur et la fluctuation s'étendent. Malgré une ponction évacuatrice de 60 centimètres cubes pratiquée le 27, la suppuration ne se fait pas, l'état général est très altéré, la température oscille entre 38° et 39°,5, et nous sommes obligés d'intervenir le 30 janvier 1937 par deux incisions, dont l'une de drainage, et la guérison s'effectue dans des délais normaux.

Les deux streptocoques ainsi isolés, et dont les caractères morphologiques et culturaux étaient classiques, ont été éprouvés au point de vue de leur pouvoir hémolysant et de leur virulence expérimentale. Tous deux se sont montrés nettement hémolytiques, l'épreuve étant pratiquée *in vitro* sur des hématies de mouton, suivant la technique de Maurice Nicolle ; d'autre part, on a pu mettre en évidence un pouvoir pathogène marqué, tant pour la souris que pour le lapin et le cobaye. Le germe isolé

(1) S. MOULIER, Traitement des abcès du sein par l'anatoxine staphylococcique de Ramon (*Thèse de Paris*, 1937).

(2) R. SOUPAULT et S. MOULIER, *Soc d'obst. et de gynéc.*, 7 juin 1937.

chez notre dernière malade se présentait comme particulièrement virulent expérimentalement, rappelant les échantillons toxigènes par la production d'une escarre sèche chez la souris et, chez le lapin, de suffusions hémorragiques généralisées.

Chez cette malade également, l'étude des réactions sérologiques, pratiquée avec le concours du Dr Demanche (1), s'est révélée assez intéressante. Elle a montré l'existence d'une fixation du complément positive en présence d'un antigène streptococcique. Le complément était dévié aussi avec l'anatoxine staphylococcique prise comme antigène, mais le sérum ayant été prélevé après traitement par l'anatoxine de Ramon, ce qui explique la présence de ces anticorps surajoutés.

En somme, l'examen bactériologique préalable des abcès du sein s'impose, croyons-nous, pour qu'on puisse opposer, à chaque agent pathogène identifié, le traitement le plus apte à le combattre. Dans la grande majorité des cas, on se trouve en présence d'une infection à staphylocoques, et alors l'anatoxithérapie antistaphylococcique paraît bien la méthode de choix, inoffensive et efficace, n'imposant aucune anesthésie, aucune opération, ne laissant de séquelles ni inesthétiques, ni fonctionnelles ; cependant, dans une proportion non négligeable, c'est le streptocoque qui est en cause, et cette constatation doit entraîner une surveillance toute particulière ; d'autre part, elle explique les échecs de l'anatoxine staphylococcique, échecs qui risqueraient d'être injustement portés au passif de la méthode.

(1) DEMANCHE et LÉVY-BRUHL, Recherches sur la réaction de fixation du complément dans les infections à streptocoque (*C. R. de la Soc. de biol.*, t. CXXV, p. 236-238, 1937).

UN CAS DE GYNÉCOMASTIE D'ORIGINE VRAISEMBLABLEMENT HYPOPHYSAIRE

PAR MM.

le Pr Dr PARHON et M. SCHACHTER-NANCY
(Bucarest).

La gynécomastie est caractérisée par une hypertrophie uni ou bilatérale de type féminin des glandes mammaires chez l'homme.

Connue dès la haute antiquité, elle a commencé à être étudiée à peine depuis 1797 quand Renaudin a publié le premier cas de gynécomastie. Depuis, l'on a publié un nombre assez important de cas dits essentiels ou consécutifs à des traumatismes, de blessures de guerre ou bien en rapport avec des tumeurs des organes génitaux. Plus récemment, une série de travaux, italiens surtout, ont insisté sur l'association de la gynécomastie avec des cirrhoses hépatiques.

On distingue la gynécomastie primaire, essentielle, de la gynécomastie secondaire, où l'on note, en plus de l'hypertrophie des glandes mammaires, des malformations externes des organes génitaux ou d'autres organes (foie). L'on distingue aussi la gynécomastie de la tuméfaction passagère des seins des nouveau-nés de sexe masculin et de la pseudo-mastite prépubérale des jeunes garçons, sur laquelle l'un d'entre nous a insisté, avec ses collaborateurs Derevici, Carbunesco et Jancovici (Voy. *XIIIe Congrès de la Soc. roum. de neurol., psychol. et endocr.*, oct., 1932).

Du point de vue morphologique, les mamelles des gynécomastes sont de volume variable, prenant souvent l'aspect des seins des jeunes femmes. Pourtant, dans les cas récemment publiés par H. Aouslender (*Rev. franc. d'endocrinol.*, 1935, no 4) et R.-D.-G. Simons (*Bruxelles méd.*, no 48, 1936), pour ne citer que ces deux travaux tout récents, les seins avaient la forme de ceux que nous voyons chez les femmes multipares ; c'est-à-dire des seins avec un abondant tissu glandulaire et pendants en bas jusque vers la base du thorax.

L'examen microscopique des seins des gynécomastes montre, en même temps, avec un tissu conjonctif abondant, une augmentation de l'élément glandulaire avec présence d'acini

et formation de lobules mammaires distincts. Dans le eas que nous avons publié en collaboration avee M. St.-M. Milcou (*Rev. franç. d'endocrinol.*, n° 5, 1935), l'examen microscopique de la glande mammaire de notre sujet a eonfirmé la description histologique que nous donnons, et qui a été soulignée aussi par Erdheim, Herzenberg, Küttner, Parkes-Weber.

En règle générale, les gynéeomastes ne présentent point de troubles généraux. Leur eapacité sexuelle, libido et fertilité sont normales.

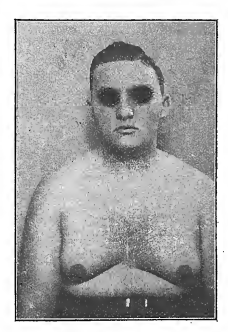


Fig. 1.

Rarement a-t-on noté l'existenee d'une sécrétion lactée. Ces gens consultent la plupart du temps pour des raisons esthétiques. Ce fut le cas que nous avons étudié et publié ensemble avec M. St.-M. Milcou, qui concernait un étudiant, venu nous demander de le débarrasser de la disgrâce physique que lui causait la gynécomastie. L'ablation opératoire des deux seins lui a donné toute satisfaetion.

Récemment, nous avons eu l'occasion d'étudier un nouveau cas de gynécomastie. Voilà son observation clinique :

Il s'agit d'un jeune homme âgé de dix-neuf ans, toujours bien portant, qui vient aux consultations endocrinologiques envoyé par un service de dermatologie, où il s'était présenté pour une banale éruption de la peau.

Dans ses antécédents, nous notons une scarlatine et une rougeole dans les premières années de la vie.

Ses parents sont de haute taille, et ont tous les deux plus de 90 kilogrammes. Un frère du père a la même constitution.

Notre patient a la taille de $1^m,74$ pour un poids de 100 kilogrammes. Il affirme avoir été toujours un enfant gras.

Son faeies est rouge pourpre, avec un panieule adipeux uniformément développé, visage plein. Les lèvres sont grosses et légèrement



Fig. 2.

retroussées. La pilosité de la tête est normale. Les sourcils se réunissent sur la ligne médiane. Il se rase deux fois par semaine. La pilosité du reste du corps est abondante, surtout dans la région médio-thoracique et le long de la ligne blanche ; la pilosité axillo-pubique bien développée et de type masculin ; la même chose pour la pilosité des faees externes des membres supérieurs et inférieurs.

Le tissu adipeux est nettement développé sur la face, nuque, thorax et abdomen, les membres étant un peu moins étoffés de tissu graisseux. La eonformation du bassin est de type nettement féminin. La circonférence abdominale au niveau de l'ombilie est de 105 centimètres ; au niveau de la base du thorax, de 98 centimètres. La circonférence de

la racine du membre supérieur est de 36 centimètres, celle du membre inférieur de 79 centimètres. La circonférence du crâne : 56 centimètres.

En ce qui regarde le squelette, rien à noter.

En rapport avec le squelette, notons que notre sujet chausse le n° 46, depuis quelques années.

Il présente de légères vergetures couleur lilas sur les hanches et la face antérieure des cuisses.

Les glandes mammaires (Voy. les photos 1 et 2) sont bien développées, et l'on palpe facilement, des deux côtés, une abondante masse glandulaire de tissu mammaire. Les aréoles sont fortement et nettement développées, avec un diamètre de 4cm,5. On note à leur niveau quelques poils. Les mamelons sont de type féminin, et entourés de quelques tubercules de Montgomery.

Jamais cette hypertrophie mammaire n'a donné à notre patient des douleurs ou bien des sensations de tension. Il ne s'est d'ailleurs jamais inquiété de cette hypertrophie mammaire.

Il nous affirme que l'augmentation des seins s'est faite, il y a cinq à six ans environ, de façon insidieuse, donc dans l'époque de la puberté.

Les organes génitaux sont bien développés, en rapport avec son âge. Le pénis, les testicules et les bourses ne présentent aucune anomalie morphologique. La vie sexuelle a débuté vers quinze ans, quand il a eu les premiers rapports sexuels normaux. Depuis, la libido, les érections et l'éjaculation sont normales.

Thyroïde : le lobe droit est facilement palpable. Néanmoins, on ne peut pas parler d'une hypertrophie de cette glande. Pas de signes de la série hyperthyroïdienne. Le pouls est régulier et bat 70 par minute.

Surrénales : une légère pigmentation bronzée du thorax et des bras, qui contraste avec la couleur rouge pourprée de la figure. La tension artérielle, prise plusieurs fois, a donné une maxima de 11 et une minima de 7,5 (Vaquez).

Parathyroïdes : pas de signes de Chvostek, Trouseau ou Weiss. La dentition est en parfait état.

Rien du côté des viscères.

Système nerveux : les réflexes ostéo-tendineux sont normaux et égaux des deux côtés. Les réflexes oculo-pupillaires : normaux, tant à la lumière qu'à l'accommodation. Pas de nystagmus.

Le psychisme est celui d'un homme vigoureux. Il aime et pratique les sports masculins. Aucune attraction anormale pour le sexe masculin. Sommeil et appétit normaux. Parfois, il rougit quand il parle avec les gens.

Recherches complémentaires : métabolisme basal : normal à 8 p. 100. La radiographie sellaire montre une selle turcique de conformation tout à fait normale. Les apophyses clinoïdes postérieures fines, à peine perceptibles. Pour le reste de l'endocrâne, rien à noter.

***

En résumé, il s'agit d'une gynécomastie typique, chez un jeune homme dont la constitution hypophysaire ne permet plus de doute. Cette constitution haute, massive, avec l'adiposité que nous avons décrite, est familiale, dans notre cas. La disposition de l'adiposité est, elle aussi, de type hypophysaire.

***

La gynécomastie primitive « essentielle », et comme dans notre cas présent et celui publié antérieurement, peut apparaître à tout âge; toutefois, nous apprenons, comme dans le cas décrit plus haut, le début dans les années de la puberté. Dans les cas dits secondaires, l'étude anamnestique démontre l'intervention de traumatismes sur des organes génitaux (comme dans le cas de M. Schächter : *Rassegna int. de Clinica e Terapia*, juillet 1934), la castration uni ou bilatérale pour des raisons différentes, des affections des testicules, des cancers des organes génitaux, et même des traumatismes directs sur les glandes mammaires.

Dans d'autres cas, la gynécomastie peut être en rapport avec un pseudo-hermaphroditisme masculin, avec des tumeurs extragénitales comme le chorio-épithéliome, des tumeurs suprarénales, hypernéphromes, adénomes hypophysaires (Mœhling) ou angiosarcome de la pituitaire (cas de Hæbel). Enfin, dans plusieurs cas, l'association avec la cirrhose hépatique a été soulignée par les auteurs italiens. Nous signalons aussi le travail récemment

publié par M. L. Riebler (*Wiener mediz. Woch.*, 1936, n°35) concernant un cas personnel de gynécomastie avec cirrhose hépatique. Cet auteur souligne au début de son travail l'existence, en 1932, de 15 cas pareils, en dehors de ceux des auteurs italiens.

***

La pathogénie de la gynécomastie reste encore discutée. Nous laissons de côté les hypothèses purement théoriques, pour retenir que O. Fellner a pu démontrer que l'on pouvait extraire des testicules une substance capable d'influencer le développement de la glande mammaire. Laqueur soutient avoir pu extraire des testicules une substance identique à la folliculine, qui, injectée aux souris mâles castrées, a provoqué la croissance des glandes mammaires (Cité dans la *thèse de M. R. A. Linhart*, Nancy, 1936).

Malgré ces recherches fort intéressantes, les travaux modernes se sont dirigés, en ce qui regarde la gynécomastie, du côté de l'hypophyse, dont le rôle dans la vie génitale ne peut pas être contesté.

On sait, en effet, que des recherches expérimentales ont démontré l'atrophie mammaire chez les animaux hypophysectomisés qui viennent de mettre bas (Allan, Collip, Thomson).

Dans la clinique, on a noté chez des femmes acromégales une sécrétion lactée en dehors de la grossesse ou période de lactation, et Corner a montré que l'hypophyse peut sécréter une hormone mammaro-stimulante même après la castration.

Les études expérimentales récentes de Riddle, Bates et Gardner, qui ont abouti à la découverte de l'hormone nommée « prolactin », la véritable hormone hypophysaire stimulante de la sécrétion de la glande mammaire, rendent plus probable le rapport existant entre la gynécomastie et l'hypophyse.

Le mécanisme pathogénique de la gynécomastie « secondaire » reste encore ignoré. Peut-être que l'hypothèse de M. Lévi (*Elementi per uno studio clinico dell' Intersessualità*, L. Cappelli, 1936) qui parle de la mise en évidence d'un potentiel hétéro-sexuel latent chez l'homme, est capable d'expliquer comment, par l'intermédiaire de l'hypophyse, des causes diverses peuvent stimuler la glande mammaire.

En ce qui regarde la *thérapeutique*, le traitement opothérapique à base d'extraits testiculaires, justifié théoriquement, ne donne pas les résultats attendus. La radiothérapie aurait donné dans certains cas de notables résultats. Le traitement opératoire reste le plus rapide et qui donne, comme dans notre premier cas, en très peu de temps, des résultats satisfaisants au malade (1).

NÉVRALGIE DES NERFS HONTEUX INTERNE ET OBTURATEUR, COINCIDANT AVEC UNE MALFORMATION SACRÉE

PAR

C.-I. URECHIA et L. DRAGOMIR

Ces névralgies, très rares, sont peu mentionnées dans les traités ; ou on leur réserve peu de place, avec une description sommaire ou même incomplète. La névralgie du nerf honteux interne, mentionnée par Massius et Van Laehr, a été signalé par Grasset dans son traité. Depuis, les articles de Caucanas, Gutherz, Allier, Bronchon, Costes et Corbel (cités par Chavany), etc., lui ont fixé sa place classique dans les traités de Oppenheim, Claude, Bernhardt, Bumke, etc. La partie la plus intéressante de cette rare névralgie réside cependant, dans notre cas, dans la coïncidence avec une malformation sacrée, malformation qui doit être considérée comme la cause de ces névralgies testiculaire et obturatoire.

K. Maximilian, dix-sept ans, serrurier, nulle tare nerveuse ou dystrophique dans la famille ; nulle maladie infectieuse. A cinq ans, fracture de l'humérus droit après une chute. Jusqu'à dix ans, énurèse nocturne, à peu près chaque nuit. Depuis l'âge de quinze ans, des douleurs en accès, au niveau de la région

(1) Travail de la clinique endocrinologique et de la polyclinique *Iubirea de Oameni*, Bucarest (professeur, Dr C.-I. Parhon).

inguino-scrotale droite, qui irradient assez souvent dans le testicule. Peu de temps après cette névralgie il remarque une gêne de la marche qui s'installe insidieusement ; la force du membre inférieur droit lui semble avoir diminué et il racle le sol en marchant. Depuis six mois la névralgie a empiré. Les douleurs se maintiennent quelquefois vingt-quatre heures et l'irradiation testiculaire est tellement intense qu'il doit se fléchir et tenir et presser les testicules avec les mains pour les apaiser ; ces douleurs irradient en même temps dans la région obturatrice droite. Depuis ce temps aussi il a l'impression que la force des deux membres inférieurs a un peu diminué et que les mouvements de flexion et d'extension se font plus difficilement.

A l'examen physique du malade, on ne constate rien d'anormal du côté du cœur, des poumons, du foie, du tube digestif, des reins, de la rate, du sang, des organes sexuels. La tension artérielle est normale. Rien d'anormal de la part des pupilles, des réflexes tendineux et cutanés, de la sensibilité tactile thermique et douloureuse. Dans la région inguinale droite, la pression du pubis, de l'os iliaque, des bourses, du cordon spermatique éveille des douleurs. La cinquième vertèbre lombaire est sensible à la pression ou à la percussion avec le marteau à réflexes. Il accuse en même temps des douleurs spontanées et supportables au niveau de la région lombo-sacrée et dans les membres inférieurs qui ont un caractère transitoire et des douleurs au niveau de la région inguino-scrotale droite qui irradient jusqu'au genou. La marche est un peu dandinante, et pendant la marche il racle un peu le sol. Quand il reste assis, il ne peut mettre un pied sur l'autre, et doit s'aider avec les mains ; la position du couturier lui est impossible à cause des douleurs, et peut-être à cause d'une légère contracture musculaire localisée (adducteurs, couturier). Le malade présente journellement, quelquefois même plusieurs fois par jour, quelquefois seulement à deux ou trois jours, de grandes crises névralgiques. Il ressent des douleurs atroces, insupportables, dans la région inguinale droite, qui irradient surtout dans le testicule. A cause de cette douleur il est obligé de se pencher en avant, de fléchir la cuisse sur le bassin, et de comprimer fortement les bourses et le testicule, manœuvre qui soulage un peu sa crise ; la crise douloureuse avec flexion de la cuisse sur le bassin nous rappelle ce même symptôme qu'on peut rencontrer dans les crises appendiculaires et qui peut tenir aussi à une irritation des nerfs lombo-abdominaux. Pendant cette crise, notre malade ressent aussi un léger ténesme anal et urétral, et des irradiations dans le pénis. La peau de cette région devient pâle, le scrotum se rétracte ; le malade a des sueurs froides, est anxieux, et quelquefois a des nausées. Après la crise, qui dure d'un quart d'heure à quelques heures, tout rentre dans l'ordre. Parfois la crise cesse brusquement, parfois elle laisse après elle une douleur sourde, une sensation de pesanteur qui dure jusqu'au lendemain. Le malade, qui n'a pas encore eu des rapports sexuels, accuse une grande excitation et de fréquentes pollutions. La fatigue, la marche, l'émotion, la présence d'une femme sont capables de déclencher une crise ou de les faire plus fréquentes. Pendant quelques-unes de ces crises, le testicule douloureux semble un peu tuméfié. Dans l'intervalle des crises, à part la sensibilité à la pression que nous venons de signaler, on ne constate aucun autre trouble. Aucun trouble trophique du côté des membres inférieurs ou des taches pigmentaires. Dans la région lombo-sacrée, une région de la grosseur d'une paume, recouverte de poils relativement fins, et traduisant une spina occulta sous-jacente.

A l'examen radiologique, on constate une lombalisation de la première vertèbre sacrée, et une coxa vara avec rotation externe à 45 degrés de la tête fémorale droite ; la tête fémorale dépasse la cavité cotyloïde. Rachiskysis accentué de tout le canal sacré. L'urine ne contient ni albumine, ni sucre. Dans la ponction lombaire, les réactions de Nonne-Apelt, Weichbrodt, Pandy, la colloïdale à la gomme-laque, le Bordet-Wassermann, la lymphocitose sont négatives ; la tension rachidienne 26. Le fond de l'œil est normal. La radiothérapie n'a donné aucun résultat ; les injections épidurales avec novocaïne ou lipiodol ont exagéré la névralgie. Les médicaments antinévralgiques ne calment que très peu les crises. Le malade, à cause de cette névralgie, ne peut que très difficilement travailler, il est devenu très nerveux, préoccupé de son état, consulte sans cesse les médecins et pense au suicide.

Comme nous venons de voir, il s'agit d'une

névralgie classique du nerf honteux interne et de l'obturateur droit, chez un jeune homme de dix-sept ans, et qui dure depuis l'âge de quinze ans. On ne retrouve dans les antécédents aucun traumatisme, aucune affection locale, aucune maladie infectieuse, pas de marche ou abus de bicyclette, onanie, etc., qui puissent nous expliquer cette névralgie atroce. Ce malade présente, en échange, une légère hypertrichose lombo-sacrée, et il a souffert d'énurèse nocturne jusqu'à l'âge de dix ans. Comme nous le savons bien, l'énurèse disparaît assez souvent vers la puberté et assez souvent elle reconnaît une spina occulta. D'autre part, avec le développement inégal de la colonne vertébrale et de la moelle épinière, des symptômes trophiques apparaissent quelquefois après la puberté ou peu avant. Ces considérations nous ont déterminés à demander des radiographies de l'os sacrum, des articulations sacro-iliaques et ilio-fémorales, de même que des vertèbres lombaires. La radiographie nous a en effet révélé des malformations multiples de la ceinture pelvienne : *a*) une coxa valga droite qui nous expliquait la démarche dandinante et le raclage du sol avec le membre inférieur correspondant ; *b*) un rachiskisis prononcé de tout l'os sacré ; *c*) une lombalisation du premier segment sacré. Ces malformations, avec des brides probables, peuvent très bien nous expliquer l'irritation des nerfs honteux interne et obturateur, et leur névralgie consécutive, les rapports de ces nerfs avec l'os sacré et la région avoisinée étant bien connus. Le plexus honteux provient de la troisième et quatrième racine sacrée et un peu de la deuxième, le principal contingent de fibres, lui, provenant de la troisième. Le plexus repose sur la face antérieure du sacrum et le honteux interne se divise à la face interne de la tubérosité iliaque en fibres périnéales et fibres pour le dos de la verge, contenant un gros contingent de fibres sympathiques. En ce qui concerne la névralgie obturatoire, nous trouvons signalée dans les traités classiques la spondylite comme une des causes capables de la reproduire.

Ces malformations que nous venons de constater dans notre cas doivent être rapprochées d'un cas à peu près identique publié par Chavany, Welti et Chaignot dans la *Presse médicale* (1933, t. II, p. 1498). Il s'agissait dans leur cas d'une névralgie du honteux interne, avec malformation du sacrum et de l'articulation sacro-iliaque gauche ; on constatait, en effet, dans leur cas que : l'extrémité inférieure du sacrum est bifide ; sa partie droite apparaît subnormale ; la partie gauche est déformée ; le second trou sacré est à peine visible ; les suivants n'existent plus. Cette partie gauche du sacrum s'articule avec un coccyx déformé et divisé en deux. L'articulation sacro-iliaque gauche est déformée : sacralisation gauche. L'arc postérieur de la cinquième lombaire est mal soudé. Dans leur cas, les auteurs, après avoir essayé tous les moyens médicaux et physiques, ont recours avec succès à la section du nerf honteux. Signalons enfin que Heidsieck a publié récemment un cas de névralgie sciatique et obturatoire avec sacralisation unilatérale de la cinquième lombaire (*Zeitschrifft für Orthop. chirurg.*, vol. LXIII, p. 163, 1935).

Remarquons enfin, à propos de notre cas, que la radiothérapie et la diathermie n'ont donné que trop peu de résultats et que les injections épidurales ont exagéré les crises douloureuses, contrairement à notre attente, et à ce qui se passe habituellement.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Note sur les embolies artérielles occultes et les embolies manquées.

Si l'existence d'embolies artérielles « manquées », c'est-à-dire qui évoluent vers la guérison sans déterminer de gangrène, est bien démontrée, l'existence d'embolies « occultes » ne se traduisant par aucun signe clinique, au moins habituel, ne peut être établie que par des expériences sur l'animal ou des résultats nécropsiques. C'est dire qu'elles n'ont pas encore de bases cliniques très étendues.

J. Fiolle (*Bulletins et Mémoires de la Société de chirurgie de Marseille*, novembre 1936, p. 370-385) montre que ces deux variétés d'embolies peuvent se rencontrer beaucoup plus souvent qu'on ne le croit. Un certain nombre d'observations anciennes et récentes se rapportent, en effet, aux embolies avortées, dans lesquelles ont a observé le rétablissement complet des fonctions sans aucun traitement. Il serait donc d'une importance majeure, en présence d'une embolie, de pouvoir établir avec certitude et immédiatement quelle en sera l'évolution : on sait, en effet, que l'intervention a d'autant plus de chances de réussir qu'elle est plus précoce. Il n'est souvent plus possible d'agir efficacement après coup, en cas d'échec du traitement médical.

Les embolies occultes ont été étudiées en laboratoire au cours d'une série d'embolies provoquées chez

l'animal par introduction de fragments de muscles dans l'aorte. Un certain nombre d'animaux n'ont présenté aucun trouble, bien que l'embolus ait oblitéré un gros vaisseau tel que la poplitée.

D'autre part, un certain nombre d'autopsies ont montré l'existence de caillots importants sans aucun trouble clinique, ou du moins avec des symptômes des plus discrets. C'est ainsi qu'une malade d'Hallopeau (*Thèse de Dumay*) présente une simple sensation de chaleur dans l'avant-bras avec disparition du pouls radial pendant vingt-quatre heures. Deux mois après, la malade meurt, et l'autopsie ne montre aucune trace de caillot. S'il est possible de penser au simple spasme artériel, rien ne permet, non plus, d'éliminer l'embolie de manière formelle.

J. Fiolle conclut donc que les embolies occultes ont une réalité expérimentale indiscutable ; si leur réalité clinique n'est pas encore établie scientifiquement, elle semble bien se préciser de jour en jour.

ÉT. BERNARD.

Sur la nature pathologique de l'appendicite.

Sous quelles influences certains appendices donnent-ils lieu à une perforation, et d'autres, à un abcès ?

GINO BAGGIO (de Pise) distingue de ce fait deux variétés d'appendicite : l'infiltrante et la perforante (Sulla natura patologica dell' appendicite, *Journal international de chirurgie*, janvier-février 1937, p. 69). L'origine de ces lésions serait non pas microbienne, mais chimique. Des substances absorbées par le tube digestif seraient excrétées à nouveau par la muqueuse de l'intestin et de l'appendice après leur passage dans le sang. Dans certains cas, ces matières, se trouvant en contact dans les parois de l'appendice avec des matières identiques qui viennent d'être absorbées, donnent lieu à la réaction de Sanarelli, qui entraîne une nécrose tissulaire et une perforation. Au contraire, lorsque les matières sensibilisatrices font défaut dans la paroi de l'appendice, on observe une simple infiltration des parois sans perforation et un abcès. Cette étiologie expliquerait la colite qui peut persister après l'intervention et les séquelles de l'appendicectomie pour appendicite chronique opposées aux excellents résultats à distance de l'opération pour perforation.

ÉT. BERNARD.

Le diagnostic précoce de la grossesse par la réaction de Bercovitz.

La recherche d'une réaction de grossesse à la portée de tous les praticiens a donné un certain succès à la réaction pupillaire de Bercovitz.

O. ALFANDARY, LOBEL et TH. ABRUDESCU apprécient la simplicité de la technique et du matériel : simple prélèvement de sang et solution de citrate de soude au 10 p. 100 (*Revista de Obstetrica, Ginecologie, Puericultura*, janvier 1937, p. 22-25). Ils rappellent les différentes modifications que Bercovitz a fait suivre à sa méthode et le pourcentage impressionnant de résultats satisfaisants : sur 183 femmes enceintes, le résultat était positif dans 155 cas, soit 84 p. 100.

Les auteurs n'ont pas obtenu, loin de là, des résultats aussi probants. Sur 92 femmes : 47 étaient enceintes (29 d'entre elles eurent des réactions négatives), 11 ne l'étaient pas (3 eurent des réactions positives), 6 atteintes d'affections gynécologiques divers (2 réactions positives), etc.

En résumé, on ne peut faire aucun crédit à cette épreuve dont les résultats sont inconstants, souvent douteux, et ne reposent sur aucune base scientifique.

La réaction d'Ascheim et Zondeck (ou ses variantes) doit donc, dans l'état actuel des choses, lui être toujours préférée.

ÉT. BERNARD.

A propos de l'artériectomie dans les artérites oblitérantes des membres.

On se rappelle les communications de Leriche et Fontaine sur ce sujet, au Congrès du Caire, où ils présentent 78 observations.

P. WERTHEIMER et PH. FRIEH (*Lyon chirurgical*, janvier-février 1937, séance du 4 juin 1936, p. 75) estiment que la résection segmentaire d'une artère thrombosée n'est pas encore suffisamment entrée dans la pratique courante.

Ils montrent que l'artériectomie, acceptée dans les oblitérations emboliques et traumatiques, n'est pas encore universellement admise dans les artérites oblitérantes.

Pourtant, quantité de malades supportent sans douleurs et sans gangrènes des oblitérations artérielles, même étendues ; pour que ces troubles apparaissent, il faut qu'interviennent des troubles du sympathique péri-artériel qui s'opposent au développement de la circulation de suppléance et entraînent des douleurs.

L'artère oblitérée à tunique malade ne représente donc plus qu'un névrome sympathique dont l'ablation est indispensable.

Toutefois, l'indication de l'artériectomie est soumise à un certain nombre d'indications cliniques, de possibilités anatomiques et de nécessités physiologiques. C'est ainsi que la nécessité de réséquer tout le segment malade impose l'usage de l'artériographie, théoriquement du moins, car Wertheimer et Frieh ont eu un excellent résultat avec une résection incomplète. Par ailleurs, l'opération doit être réservée aux thromboses stabilisées et non aux accidents aigus en pleine extension.

Enfin, certains vaisseaux à suppléance douteuse tels que la tibiale postérieure et la poplitée ne doivent pas être touchés. Wertheimer et Frieh ont cependant pu réséquer, non sans mal, une poplitée sans léser aucun vaisseau.

Dans tous les cas, il est bon d'associer au traitement du vaisseau les diverses opérations portant sur la chaîne sympathique correspondante. Neuf observations justifient ces conceptions thérapeutiques.

ÉT. BERNARD.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES ET ROLE RÉGULATEUR DE LA SALIVE

PAR

le Dr W. KOPACZEWSKI

Historique. — Hippocrate et Galien étudièrent déjà la voie de la sécrétion salivaire ; le premier parle des glandes parotides ; le second des canaux sub-linguaux et sub-maxillaires ; mais leurs études se bornèrent à celles de l'anatomie ; le rôle de la salive leur échappait. Et pendant longtemps la salive fut considérée comme une excrétion. Winceslas Dobrenski de Négrepont a publié en 1680 des aperçus originaux sur le rôle protecteur de la salive contre les maladies diverses. Voici une large citation : « L'humeur de la salive, autrefois un excrément, est devenue une humeur nécessaire... sans laquelle... la nourriture ne serait point dissoute... Cette humeur donc... c'est le préservatif universel, naturel... Car la nature, la mère prévoyante de notre vie, a voulu que l'humeur de la salive fût non seulement nécessaire à la conservation des individus, mais encore que l'homme... pût se délivrer par là de toute contagion contenue dans l'air et même dans sa nourriture. »

Mais ce ne sont que des vues d'esprit, il faut arriver à Claude Bernard pour trouver dans ses écrits une démonstration nette en faveur du rôle humoral de la salive.

Vers la fin du XVIIe siècle Baglivi, puis, un siècle plus tard, Weber, s'occupent de la composition chimique de la salive ; de la Chenaie établit la distinction entre la salive mixte et celle sécrétée par la parotide ; Magendie étudie la composition des salives séparées, s'écoulant par les canaux divers : ceux de de Stenon, d'Achillini-Warton, de Rivinus, de Blandin, etc. La plupart des travaux ont porté sur la salive mixte ; mais, malgré leur nombre, nous connaissons mal la composition et le rôle de cette humeur à l'heure actuelle.

Physiologie. — Le rôle physiologique de a salive a été souvent étudié. Au point de vue digestif, on sait qu'elle possède un pouvoir de saccharification envers l'amidon; mais, en outre, on y a trouvé d'autres ferments, tels que la maltase, la tryptase, la lipase, l'oxydase, etc. (Warfield, Wilstaetter, Scheer), etc.

Récemment, de nombreuses recherches ont été publiées sur la fonction endocrinienne des glandes salivaires, sans que ces recherches aient pu trancher la question. On sait, en effet, que ces glandes furent considérées par Brown-Sequard comme des glandes à sécrétion interne; telle était ensuite l'opinion de Distefano, Parhon, Pagliani et autres. Devèze croit que la salive contient une hormone spéciale de défense. On a essayé de démontrer l'existence des nombreuses interactions entre les diverses glandes à sécrétion interne et les glandes salivaires, en puisant des arguments soit dans l'expérimentation (extirpation d'une glande et répercussions produites), soit dans les examens cliniques (concomitance entre les lésions des parotides et autres glandes (oreillons, orchites, thyroïdites, etc.).

On a, enfin, signalé la sécrétion par la salive de l'insuline, des hormones ovarienne, préhypophysaire; toutes ces recherches méritent d'être contrôlées ou précisées.

Nous reviendrons sur une fonction physiologique de la salive qui paraît plus manifeste : c'est son pouvoir régulateur de l'équilibre fonctionnel de l'organisme ; mais, pour donner à cette opinion une base expérimentale, il convient au préalable de fixer la composition chimique et les caractères physiques de la salive.

Composition chimique. — Jusqu'en 1852 la composition chimique de la salive n'a été étudiée qu'au point de vue purement qualitatif. La première analyse quantitative a été effectuée par Bidder et Schmidt sur la salive de chien. Il convient de signaler, tout d'abord, que la composition de la salive humaine dépend

TABLEAU I. — **Composition de la salive mixte du chien** (Bidder et Schmidt).

COMPOSANTS.	TENEUR p. 1 000.
Eau	990,0
Matières organiques solubles dans l'alcool éthylique	1,18
Matière inorganiques	6,13
Chlorures (Na et Ca)	5,29
Phosphates (Na, Ca et Mg)	0,84

de sa provenance : celle de la salive parotidienne diffère de celles provenant des glandes sub-maxillaires ou sub-linguales. Nous allons donner la composition de la salive mixte du chien, très rapprochée, par ailleurs, de la salive humaine (Tableau I).

Chez l'homme, la première analyse complète a été faite par Hammerbacher. Voici ses résultats comparés à ceux obtenus par divers auteurs (Tableau II).

Parmi les composants organiques de la salive, on s'est parfois attardé sur la détermination de sa teneur en urée, en mucine et en acide lactique. Voici quelques précisions à cet égard.

D'après Laurent, le taux de l'urée salivaire est toujours supérieur à celui du sang circulant, et ne semble pas descendre au-dessous de 0,3 - 0,4 p. 100 ; cette teneur suit, *grosso modo*, celle du sang ; de sorte que l'on peut considérer que la salive joue à ce point de vue un rôle régulateur non négligeable.

Tableau II. — **Composition chimique de la salive humaine.**

Composants.	Auteurs.						
	Berzélius.	Jacoubowitsh.	Frerichs.	Herter.	Lehmann.	Robin.	Hammerbacher.
Eau	992,9	995,16	994,10	994,7	—	995 - 998	994,2
Substances solides	7,1	4,84	5,3	5,9	3,5 - 8,4	5,60	5,8
Mucines et épithélium	1,4	1,6	2,1	—	—	1,9	2,2
Substances organiques	3,8	1,4	1,4	3,3	—	0,6 - 4,0	1,4
Sels	1,9	1,8	2,2	1,3	—	3,5	2,2

La composition minérale a été étudiée par Robin et par Hammerbacher (Tableau III).

Tableau III. — **Composition minérale de la salive humaine mixte.**

Composants.	Teneur p. 1 000		
	Robin.	Hammerbacher.	Lehmann.
Anions :			
Chlorures (Na et K)	0,84	0,184	
Sulfates (Na)	0,02	0,189	
Carbonates (Na, K, Ca et Mg)	0,04	—	
Phosphates (Na, Ca, Mg et Fe)	0,90	0,189	
Sulfocyanure de K	0,06	—	0,06 - 0,09
Cations :			
Na		0,46	
K		0,96	
MgO		0,15	
FeO		0,50	

Les gaz dissous ont été analysés par Kulz (Tableau IV).

Tableau IV. — **Gaz dissous dans la salive mixte humaine.**

Composants.	Teneur p. 100.
Oxygène	0,84 - 1,46
Azote	2,37 - 3,77
Acide carbonique dissous	2,31 - 4,65
— combiné	40,2 - 62,5

La teneur en mucine peut atteindre 2,2 p 1000 ; les données des divers auteurs sont assez concordantes.

Enfin, les lactates ont été dosés par Robin : d'après lui, leur richesse peut atteindre 0,7 p. 1000.

Caractères physiques. — Parmi ces caractères, fixons, tout d'abord, le volume de salive sécrétée par l'homme. A cet égard les données diffèrent. Pour Bidder, l'homme sécréterait pendant vingt-quatre heures 1 400 à 1 500 grammes de salive ; pour Tuczek,

1 gramme d'une glande donnerait, en une heure, 13 grammes de salive ; chez les animaux, cette quantité oscille entre 8 grammes (bœuf) et 14 grammes (cheval). Ces chiffres indiquent donc que le pouvoir sécrétoire des glandes salivaires dépasse et de beaucoup celui des autres glandes, reins compris : par unité de poids, la glande sécrète 8 à 14 fois de salive. Dans nos expériences nous avons obtenu, en deux heures, 65 cc. (femmes) à 85 cc. (hommes) de salive.

Ne nous attardons pas sur les *caractères organoleptiques* de la salive : soulignons qu'au repos elle se sépare en trois couches, une supérieure spumeuse, une autre liquide transparente, inférieure, et la troisième solide, représentant les débris alimentaires divers.

La *densité* de la salive oscille selon le moment de la journée et, surtout, selon l'origine de la salive. Voici quelques chiffres à ce sujet (Tableau V).

niques (récolte, impuretés, etc.), faussent les résultats.

Il semble aussi que ce pH^+ suit les oscillations de celui du sang (Fuente, Tempestini, Hulin, d'Alise et autres).

Le pH^+ salivaire dans la série animale (Schwarz) diffère peu chez le porc, mais s'écarte vers l'alcalinité chez le cheval et le chien (7,3 - 7,8) et surtout chez le bœuf (8,0 - 8,3).

Le pH^+ salivaire présente des oscillations variées, étudiées par Max Kuck récemment (1933). Le *vieillissement* augmente l'acidité réelle de la salive ; la *mastication* provoque l'acidification au contact des substances alcalines et *vice versa* ; mais au bout de quinze minutes environ le pH^+ devient normal. Nous n'avons pas trouvé de chiffres concernant la concentration moléculaire et ionique globales, la viscosité et la tension superficielle de la salive dans diverses conditions expérimentales et physiologiques. Nous avons donc fait

TABLEAU V. — **Densité de la salive.**

ORIGINE.	CHIFFRES EXTRÊMES.	CHIFFRES MOYENS.	AUTEURS.
Submaxillaire	1,0039 - 1,0056	1,0048	Eckhardt.
—	1,002 - 1,003	1,003	Maly.
Parotidienne	1,003 - 1,012	1,007	Hammarsten.
Mixte	1,002 - 1,000	1,005	Stieker.

L'*acidité réelle* a été récemment étudiée par divers auteurs, de sorte que nous ne mentionnerons plus les recherches anciennes portant sur la titrimétrie classique. Voici ces résultats (Tableau VI).

des recherches à ce sujet, en mesurant ces constantes dans 7 cas de salive humaine (hommes d'environ quarante à soixante ans) et des femmes (vingt-cinq à quarante-huit ans). Voici ces chiffres (Tableau VII).

TABLEAU VI. — **pH+ salivaire.**

CHIFFRES EXTRÊMES.	CHIFFRES MOYENS,	MÉTHODE.	AUTEURS.
6,77 - 7,22	7,0	Colorimétrique.	Magitot.
6,8 - 7,0	6,9	—	Mlle Oppenet.
7,0 - 7,2	7,10	Electrométrique.	Skosowski.
6,0 - 7,0	7,0	—	Henderson.
6,8 - 7,1	7,0	Colorimétrique.	Kopaczewski.
6,85 - 7,65	7,20		Tuerkheim.
6,8 - 7,2	7,0		*Confrontation.*

Nous signalons, pour mémoire, les chiffres aberrants obtenus par Rich (5,92 - 7,38) et par Schwarz (5,43 - 6,86).

Il semble donc que le pH^+ salivaire soit à peu près celui du sang ; seules les difficultés tech-

Le pouvoir tampon de la salive envers les ions H^+ a été examiné tout d'abord par Becker (1928), par Duyvensz en 1930, puis par Hulin, Hirota, Soyenkoff et autres ; d'après ces auteurs, la salive n'aurait pas un grand pouvoir

TABLEAU VII. — **Caractères capillaires de la salive humaine à 20° C.** (Kopaczewski.)

CARACTÈRES PHYSIQUES.	CHIFFRES EXTRÊMES.	MÉTHODE.
Densité	1,025 - 1,040	Picnométrie.
Conductibilité électrique	330 - 340.10^{-4}	Pont de Kohlrausch.
Viscosité	1,10 - 1,32	Kopaczewski-Scarpa.
Tension superficielle	69,5 - 71,4	Kopaczewski (tonométrique).
pH^+	6,8 - 7,2	

régulateur. Nous avons récemment effectué quelques essais du pouvoir tampon de la salive, non seulement en ce qui concerne les ions H^+, mais aussi les ions en général et l'action des substances actives au point de vue capillaire. Voici les résultats résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau VIII) représentant les oscillations entre les sept échantillons de salive humaine recueillie sous paraffine.

TABLEAU VIII. — **Pouvoir tampon de la salive mixte humaine** (Kopaczewski.)

NATURE du pouvoir tampon.	QUANTITÉS TAMPONNÉES.
Ions OH^+	NaOH M/1 000 - 6^{cc},0 p. 100^{cc}
Ions H^+	HCl M/100 - 9^{cc},0 —
Ions en général	KCl M/40 - 8^{cc},0 —
Tension superficielle	CH^3 COOH 1 % - 8^{cc},5 —

On voit par ces chiffres que la salive présumée normale possède un pouvoir tampon assez analogue à celui que nous avons fixé pour le sérum humain; telle est aussi l'opinion de Becker.

Rappelons à ce sujet les quelques essais de Soyenkoff et Hinck récemment publiés ; ces auteurs signalent que la salive additionnée à raison de 0^{cc},1 de HCl M/10 change son pH^+ de 6,53 à 5,94 ; l'alcali provoque un décalage plus marqué encore : l'addition de 0^{cc},05 p. 1000 de NaOH M/10 élève le pH^+ de la même salive à 7,23.

Le *pouvoir oxydo-réducteur* de la salive a été déterminé par Vlès à l'aide de la méthode électrométrique, de la salive intrabuccale (à $pH^+ = 6,8$) : à bouche ouverte il serait de 24,5 et à bouche fermée s'abaisserait à 20,8. Un moyen purement empirique qui mériterait d'être simplifié a été préconisé par Zambrini, en 1934. Car, en examinant la réaction colorée en question, on constate facilement qu'il s'agit en l'occurrence de la mesure de ce pouvoir réducteur.

Le *test de Zambrini* consiste tout simplement en virage d'un réactif complexe, empiriquement constitué, dont voici la composition :

Cochenille	1 gr.
Dioxyanthraquinone (alizarone)	7 —
Trioxyanthraquinone (purpurone)	1 —
Rubia tinctorum	1^{gr},30
Alcool à 95° C	1 000 gr.

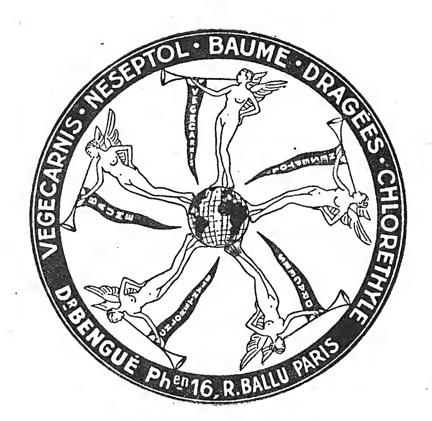
Dans cette composition, on se demande pourquoi l'auteur a incorporé la garance (*Rubia tinctorum*), puisque nous voyons déjà dans la formule les deux matières colorantes, alizarone et purpurone, qui en font partie.

Quelles sont les zones de virage de ces deux matières colorantes ? Pour l'alizarone on indique le virage vert ($pH^+ = 2,0$), jaune ($pH^+ = 6,0$) et mauve ($pH^+ = 7,0$; pour le carmin, celui du jaune orangé ($pH^+ = 4,6$), au rose ($pH^+ = 7,8$). C'est précisément la gamme des couleurs que présente l'échelle de Zambrini dans divers états pathologiques et physiologiques.

Par ailleurs, l'addition au réactif de Zambrini de l'eau oxygénée provoque le virage vers les teintes mauves instantané ; l'addition d'hyposulfite amène une décoloration ; il en est de même pour la mousse de platine, quoique, dans ce dernier cas, la décoloration est plus lente.

On peut donc conclure que le réactif proposé par Zambrini permet de fixer le pH^+ salivaire jusqu'à $pH^+ = 7,0$ (la teinte rose du carmin étant dans cette zone couverte par le mauve de l'alizarone). D'autre part, c'est un réactif d'oxydo-réduction. On arriverait donc plus simplement au même résultat en effectuant deux opérations de comparaison des teintes au lieu d'une, mais avec cet avantage


CONSTIPATION
AUCUNE ACCOUTUMANCE
à base de :
SELS BILIAIRES
POUDRE DE GLANDES INTESTINALES
CHARBON POREUX
FERMENTS LACTIQUES
POUDRE DE LAMINARIA FLEXICAULIS
POUR 1 COMPRIMÉ
1 à 6 comprimés par jour avant les repas
LABORATOIRES LOBICA
~~46, AVENUE DES TERNES - PARIS~~
25, RUE JASMIN - PARIS-16e
LACTOBYL
REEDUCATEUR DE L'INTESTIN


VEGECARNIS · NESEPTOL · BAUME · DRAGÉES · CHLORETHYLE
Dr BENGUÉ Phen 16, R. BALLU PARIS

que l'on fixe avec précision les données physico-chimiques, au lieu de rester dans la sphère d'une réaction mystérieuse, si toutefois il est vrai que cette réaction représente le degré de résistance de l'organisme à l'égard des diverses actions pathogènes externes ou internes.

Or, à ce dernier point de vue, il est impossible de se prononcer, les résultats publiés sont encore très disparates, d'une part, et, d'autre part, il est assez difficile de considérer les variations du pH^+ de la salive comme parallèles au degré du pouvoir régulateur de l'organisme.

Terminons l'étude des caractères physiques et chimiques de la salive en mentionnant que la salive semble posséder une charge électrique négative, ce qui se traduit par l'accentuation de la pénétration des colloïdes électronégatifs dans les interstices capillaires du papier filtre pur (analyse électrocapillaire de Kopaczewski). En outre, cette analyse permet de fixer le rôle de la mucine : le degré d'ascension des matières colorantes, de toute charge et de tout degré de dispersion, est très fortement réduit par suite de l'action conglomérante de la mucine.

Rôle de la salive. — Depuis les recherches de Pettenkoffer et de Claude Bernard, corroborées par de nombreux autres auteurs, on peut assigner à la salive, tout d'abord, un rôle d'*élimination*, aussi bien des substances étrangères à l'organisme, introduites dans la circulation ou y pénétrant, que des substances normalement présentes dans le sang, mais s'y trouvant accumulées à un degré anormal.

C'est, en effet, en 1848 que Pettenkoffer a trouvé une relation entre la teneur du sang et celle de la salive en urée. Claude Bernard a démontré que les iodures apparaissent presque instantanément dans la salive, même s'ils sont introduits *per os*. En 1884, Boucheron a constaté que le taux de l'acide urique suit dans la salive les oscillations du sang. Depuis, une série de constatations diverses permet de dire que la salive sert d'émonctoire non seulement des substances étrangères, mais, en général, du trop-plein sanguin ; ceci est vrai pour les métaux tels que Li, Ca, Fe, Mg (Boggino), pour le néosalvarsan (Obbreggia), pour le chlorate de K (Isambert), pour la quinine (Huber) et autres alcaloïdes (R. Fabre), pour le sucre (Mestrezat), pour l'alcool (Nicloux), etc.

La salive remplit donc, à cet égard, un pouvoir régulateur appréciable ; on devrait tenir compte de cet élément de la régulation sanguine à l'avenir. Mais, en dehors de ce pouvoir régulateur des caractères chimiques du sang, la salive possède un *pouvoir régulateur propre*, ainsi que nous l'avons vu dans les pages précédentes. A quoi ce pouvoir pourrait-il être destiné ? Sans aucun doute la salive présente une *barrière à l'infection*, et c'est à l'égard des divers microorganismes que ce pouvoir régulateur est destiné à jouer. Comment s'effectue-t-il ?

Tout d'abord, la salive agit *mécaniquement*. La mucine dont la teneur est assez constante, autant que les imprécisions de dosage de cette substance puissent permettre de le dire, la mucine, par sa viscosité très prononcée, englobe divers germes microbiens, les isole les uns des autres et en fait un magma peu propice pour une culture intensive. En effet, la mucine agitée possède une viscosité très faible ; parallèlement on a remarqué que son pouvoir bactéricide faiblit dans de fortes proportions.

Le pouvoir tampon de la salive envers les ions H et les ions en général est, *grosso modo*, analogue à celui du sang, ainsi que cela résulte de nos recherches personnelles à cet égard. La salive présente une action bactéricide en s'opposant à toute modification propice au développement des germes pathogènes dans ce milieu de culture. La réalité est là ; depuis les recherches, d'il y a cinquante ans, de Rappin sur la flore bactérienne buccale, nous savons que nous hébergeons de nombreux microbes

TABLEAU IX. — **pH^+ optimal pour les cultures des microbes pathogènes (cultures de vingt-quatre heures sur sérum humain).**

MICROORGANISMES.	pH OPTIMAL.
Bac. Anthracis	6,9
Staphylococcus aureus	6,9
Bac. Typhi	6,0
Streptococcus	8,0
Bac. Diphteriæ	8,1
Bac. Dysenteriæ	6,2

pathogènes dans la bouche ; citons parmi eux le streptocoque et le sataphylocoque, les diverses races de pneumocoque, de bacille d'Eberth, de Koch et de Lœffler, etc. On a isolé environ 70 espèces microbiennes de la

salive. Si, par conséquent, les microbes pathogènes ne se cultivent pas dans la salive c'est qu'elle présente un pouvoir régulateur manifeste et que, d'emblée, ses caractères physico-chimiques ne se prêtent pas à la culture en question. En effet, voici les pH^+ optimaux pour la culture de quelques microbes pathogènes que nous avons fixés au cours de nos recherches (tableau IX).

Signalons que, d'après les recherches de Cluzet, les microbes suivants alcalinisent tous leurs milieux de culture, dont le pH^+ primitif était 6,0 - 6,23 : *Bac. coli*, *Bac. paratyphi B*, *Bac. typhi*, et *Bac. dysenteriæ* Flexner. D'après Sierakowski, tous les microbes pathogènes auraient le pouvoir d'alcaliniser le milieu (bouillon), y compris *Bac. anthrax*, *staphyloccoccus*, *Bac. typhi* et *Bac. dysenteriæ*.

Quoi qu'il en soit de ces divergences, dues, en partie, aux erreurs de technique et aux différences des milieux de culture étudiés (bouillon, eau peptonée et sérum), retenons que tous les microbes modifient le pH^+ initial, quel qu'il soit, du milieu dans lequel ils pénètrent ; il est probable, de plus, que chacun d'eux tend à ramener cette réaction réelle du milieu vers un optimum. Or, le pouvoir tampon ionique de la salive s'oppose à certaines modifications des caractères physico-chimiques de la salive et la rend impropre à la pullulation des microbes pathogènes. Mais, en dehors de ce pouvoir régulateur envers les ions H^+, la salive maintient sa composition ionique globale, et, ce qui plus est, ses caractères capillaires, sa tension superficielle. Or, à ce point de vue, nous l'avons démontré, les microbes sont particulièrement fragiles et en dehors de certaines limites sont soit lysés, soit agglomérés. La salive, par ses caractères capillaires — viscosité forte de la mucine non agitée et sa tension superficielle — est impropre à la vie microbienne intense.

Ajoutons, enfin, que le pouvoir oxydo-réducteur de la salive, tout comme sa réaction réelle, s'oppose à la pullulation microbienne. Nous savons en effet qu'à ce point de vue il existe un seuil : on a démontré qu'au-dessous du $pH^+ = 12,0$ ni pneumocoques, ni staphylocoques ne peuvent vivre ; les streptocoques doivent avoir un pH^+ supérieur à 21,0. Quoique ces chiffres soient incertains et les recherches malheureusement peu nombreuses, le fait de l'existence d'un seuil oxydo-réducteur est incontestable, car il se répercute sur toute l'échelle des êtres microscopiques.

En résumé, la salive remplit deux fonctions importantes, en dehors de sa fonction favorisant la déglutition et de son pouvoir fermentatif, digestif, bien connus : *elle contribue au maintien de la stabilité de la composition chimique et des caractères physiques de notre milieu humoral*; de plus, par son pouvoir régulateur électrocapillaire propre, *elle présente une première barrière à l'infection.*

Ces considérations devraient attirer l'attention des chercheurs sur ce liquide organique et lui consacrer plus d'attention et plus de recherches systématiques. N'oublions pas, non plus, que la salive présente une importance considérable dans l'éclosion des diverses affections dentaires : pyorrhée, formation du tartre, etc. C'est même, on peut le dire, uniquement aux dentistes que nous devons les quelques notions essentielles modernes concernant la salive ; les physiologistes ne s'en sont pas encore occupés, sans parler des microbiologistes.

Bibliographie.

ALISE (D'), *Archivio Sc. biologiche*, t. VII, 1926, p. 26.
BECKER (E.), Duodecim, t. XLIV, 1928, p. 454 (*).
BOGGINO (J.), *C. R. Soc. biol*, t. CVII, 1931, p. 67.
BOUCHERON, *C. R. Acad. sc.*, 1885, p. 1311.
BIDDER et SCHMIDT, *Verdauung saefte*, Leipzig, 1852.
BRAWLEY (R.-E.), *Journ. dental. Res.*, t. XV, 1935, p. 55.
BRASSLIEID, *C. R. Amer. Journal. Physiol*, t. CXVI, 1936, p. 144.
CARLSON et MAC INTY, *Dental Cosmos*, t. LXVI, 1924, p. 840 (*).
CASAROTTE, *Stomatologia*, n° 6, 1927 (*).
COMEAU-MONTASSE (L.), Thèse de médecine de Paris, 1933.
ECKHARDT, cité d'après HAMMARSTEN, *loc. cit.*
FABRE (R.), *Bull. Soc. chim. biol.*, t. VII, 1925.
FORDES et GURLEY, *Journ. dental. Res.*, t. XII, 1932, p. 637.
GIRT (K. VENKATA), *Biochem Zeit.*, t. CCLXXXV, 1936, p. 306.
HAMMARSTEN (O.), *Lehrb. physiol. Chem.*, t. I, 1901, p. 252.
HAMMERBACHER, *Zeit. physiol. Chem.*, t. V (*).
HENDERSON (M.), *Journ. biol. chem.* t. LXXV, 1917, p. 559.
HERMANN, *Handb. physiol. Chem.*, t. V (Bibliographie).
HECKER (I.-W.), *Arch. Hyg.*, t. III, 1934, p. 255 et 263.
HUBBEL, *Amer. Journ. of physiol.*, t. CV, 1933, p. 436.

HUBER (K.-J.), *Arch. exper. Pharmak*, t. XCIV, 1922, p. 327.
HULIN, *Odontologie*, 1910 (*).
KOPACZEWSKI (W.), *Arch. für Mikrobiol*, t. II, 1931, p. 187 (en français) *Protoplasma*, t IX, 1930, p. 598 ; *Traité de biocolloïdologie*, t. III, 1933, p. 428-460 (Bibliographie).
KUELZ, *Zeit. Biol.*, t. XXIII, (*).
KUCK (M.), *Zahnaerztl. Rundschau*, 1933 (*).
MALY, cité d'après HERRMANN, *loc. cit.*
MAUPETIT (J.), *Soc. biol.*, t. CXIV, 1933, p. 707.
MAGITOT, cité d'après ROCASOLANO, *loc. cit.*
MAYR, *Klin Woch.*, 1931, p. 1257.
MESTREZAT (W.), *Soc. biol.*, t. XCVI, 1929, p. 835.
OBBREGGIA (N.), *C. R. Réunion biologique Bucarest*, 1914.
OPPENOT (Mlle TH.), Thèse de médecine de Paris, 1929.
PFLUEGER, *Pfll. Arch.*, t. I, 1901 (*).
RICH (G.-J.), *Journ. esp. physiol.* t. XVII, 1927, p. 53.
ROCASOLANO (A. DE GR.), *Tratado de Bioquimica Saragoza*, 1934, p. 346.
RUPPE (G.), *Paris médical*, 1936, p. 397.
SCHWARZ (C.), *Pflueger's Arch.*, t. CCII, 1924, p. 475.
SKOSOWSKI, Thèse de médecine de Strasbourg, 1935.
STARR, *Journ. biol. Chem.*, t. LIV, 1922, p. 43.
STICKER, *Zentrbl. Physiol.*, t. III, p. 237.
SOENKOFF (B.-C.) et HINCK (C.-F.), *Journ. biol. Chem.*, t. CIX, 1935, p. 467.
TUCZEK, *Zeit. Biol.*, t. XII.
TUERKHEIM, *Zahnheilk.*, t. XLIII, 1925, p. 44.
VLADESCO, *Soc. biol.*, t. CXXI, 1936, p. 275.
VLÈS (Fred), Communications personnelles.
ZAMBRINI (F.), Thermomètre de la résistivité vitale (Paris, 1933, Maloine éditeur). (*) Cité d'après des sources diverses.

L'ÉLECTROCUTION INDUSTRIELLE

PAR

Charles CHUCHE

La plupart des accidents électriques surviennent à des professionnels. En vertu de la loi sur les accidents du travail, le médecin est appelé à établir le certificat d'origine et à porter un pronostic sur les suites probables. Il ne saurait être trop prudent dans sa rédaction.

L'étiologie de l'accident électrique est infiniment variable. Une statistique portant sur 112 accidents les répartit ainsi (1) :

71 dus à la faute des victimes (courant non coupé, objets métalliques mis accidentellement au contact des conducteurs en charge) ;

13 dus à la rupture des conducteurs ;

2 à la rupture des poteaux ;

15 à l'inobservance des règlements ou à des défauts d'organisation ;

11 à des installations défectueuses ;

1 à la foudre.

On voit donc que, sur cette série de 112 accidents, 97 auraient pu théoriquement être évités.

Toutefois certaines circonstances prédisposent à l'accident électrique : le contact avec le sol, surtout par temps humide, la transpiration, et dans de moindres proportions évidemment l'état psychique. La mélancolie, la neurasthénie augmentent la résistance au passage du courant, tandis que chez les basedowiens au contraire cette résistance est diminuée.

Rappelons que la résistance du corps est très variable selon les régions.

Le professeur A. Strohl a particulièrement étudié cette question de la résistance du corps.

Il faut distinguer la résistance interne, qui est celle d'un milieu dépourvu de polarisation où les ions ont une répartition toujours homogène, et la résistance cutanée où se trouvent de grandes résistances et de fortes capacités.

Le corps humain dans son entier peut donc, d'après le schéma du professeur Strohl, être assimilé à un condensateur shunté par une résistance.

Les armatures internes des condensateurs

(1) P. DUHEM, Les accidents de l'électricité, 1928, Gauthier-Villars.

cutanés constituent avec les tissus interposés un condensateur à diélectrique imparfait, qui se comporte pour le courant continu comme une simple résistance (1).

En régime constant, cette résistance est de 30 000 à 40 000 ohms au dos de la main, de 16 000 à 18 000 à la paume de la main et à la plante des pieds; de 1 000 ohms seulement de la bouche à l'anus.

L'état d'humidité de la peau, la transpiration diminuent de 50 p. 100 la résistance au passage du courant.

En courant continu, l'intensité du courant qui passe par le corps est exprimée par la formule :

$$I = \frac{E}{Re + Rs + Rc}.$$

E = Différence de potentiel (voltage).
Re = Résistance de la peau à l'entrée.
Rs = Résistance de la peau à la sortie.
Rc = Résistance du corps.

Quels sont les courants qui tuent ?

En 1902, à la suite d'accidents survenus à des chevaux de tramways empruntant des voies à plots médians, une série d'expériences fut faite à l'école vétérinaire de Lyon sous la direction du professeur Arloing. On mit en expérience deux chevaux et un mulet.

Le courant utilisé était le même que celui qui servait à la traction des tramways : courant continu de 500 volts, 15 ampères.

L'animal, le bipède diagonal gauche placé sur le plot et le rail, l'autre bipède sur le sol mouillé, reçoit le courant. Il fait un bond en avant et tombe sur le côté en dehors des rails. Ramené au contact avec un crochet isolant, il meurt en trois minutes et demie. Lésions de brûlures graves aux points de contact, pas de lésions viscérales, légère congestion diffuse des poumons et de l'encéphale.

Le deuxième cheval est placé dans la même position, mais le bipède diagonal droit isolé du sol par un plancher sec. Il reçoit plusieurs décharges qui sont de moins en moins ressenties. Le plancher enlevé et placé dans les mêmes conditions que le premier animal, il meurt en deux minutes. Mêmes lésions à l'autopsie que dans le premier cas.

Le mulet reçoit des décharges de courant durant vingt secondes. Il présente des convulsions au passage du courant, mais ne meurt pas. Il reste fatigué pendant trois à quatre jours et revient ensuite à son état normal.

Il résulte de ces expériences : qu'il y a accoutumance au courant, et ce fait est bien connu des ouvriers électriciens ; que des conditions de bon contact avec la terre sont nécessaires pour amener l'accident mortel, et que d'autre part la durée du passage du courant doit être suffisamment prolongée.

Les expériences ont été reprises en 1908 et une commission présidée par le professeur Weiss, qui occupait alors la chaire de physique à la Faculté de médecine de Paris, s'arrêta aux conclusions suivantes :

1° Ce n'est pas la tension, mais l'intensité d'un courant qui détermine les accidents dangereux.

2° Le courant est surtout dangereux quand il passe par un membre antérieur et que le cœur se trouve sur les lignes de force.

3° L'intensité doit atteindre 70 à 80 millis pour obtenir l'arrêt du cœur d'un chien en expérience. Au-dessus de 5 à 6 ampères il n'y a pas d'arrêt du cœur, mais de graves brûlures au point de contact des électrodes.

Le courant alternatif, le plus dangereux, a une fréquence comprise entre 12 et 75 périodes. Le courant de ville est habituellement distribué à 50 périodes. C'est ce qui explique les nombreux accidents mortels causés par les courants domestiques. Zimmern a rapporté de nombreuses observations d'électrocution mortelle dans des salles de bains. Point n'est besoin d'ailleurs d'un voltage aussi élevé. Le courant de 12 volts fourni par une batterie d'allumage d'automobile a causé plusieurs accidents.

Un sol mouillé, un mauvais contact, une tentative de mise en route la manivelle tenue d'une main, l'autre main prenant appui sur le châssis qui fait masse, suffisent pour foudroyer.

Disons également que, toutes choses égales d'ailleurs, le courant alternatif est immédiatement plus dangereux que le courant continu et qu'il faut à ce dernier un temps de passage trois fois plus prolongé pour obtenir des effets identiques ; mais le courant continu, par son action électrolytique, agit sur le système nerveux et provoque des dégénérescences suivies d'atrophie et de paralysies. (Expériences de Weiss sur la grenouille.)

(1) A. Strohl, *Bulletin de la Société d'électrothérapie*, 26 février et 25 mars 1924.

Il faut dégager la victime en coupant le courant et surtout en l'isolant du sol et en isolant le sauveteur.

L'état de mort n'est souvent qu'apparent; il faut faire de la respiration artificielle sans jamais se lasser. Nous n'insisterons pas sur le traitement de l'accident immédiat. Il est classique et clairement expliqué sur les affiches obligatoirement placées auprès des installations électriques de haute tension.

Se rappeler qu'il y a des électrocutés blancs, syncopés, et des électrocutés bleus, asphyxiés.

Envisageons maintenant les séquelles de l'accident électrique. Dans les heures qui suivent l'électrocution, le médecin non témoin est appelé pour établir le certificat et soigner le blessé.

Que va-t-il faire ?

D'abord un examen très minutieux. Rechercher les symptômes locaux aux points de contact. Ceux-ci peuvent varier du simple érythème à la carbonisation.

Se rappeler que la marque électrique n'est pas une brûlure. Elle est de forme géométrique, de couleur ardoisée avec liséré blanchâtre, entourée d'une zone parcheminée ne suppurant jamais et n'entraînant pas de fièvre. Guérison par cicatrice souple, régulière, non rétractile.

Rechercher les troubles objectifs : troubles vaso-moteurs, œdèmes, asymétrie faciale, enophtalmie, réflexes. Ne décrire que ce que l'on voit et aussi fidèlement que possible, sans interprétation. Un fait bien observé et bien décrit conserve toujours sa valeur. Une interprétation qui semble exacte au moment de l'examen peut se révéler erronée par la suite.

Enfin, décrire les troubles subjectifs ressentis par le malade : vertiges, céphalées, fourmillements.

Indiquer la qualité du courant cause de l'accident. Toujours se rappeler, quand il s'agit d'établir le pronostic d'un accident électrique, qu'il n'y a pas de rapport certain entre la gravité des troubles initiaux et les séquelles neurologiques durables, et que celles-ci peuvent apparaître très tardivement.

Être très prudent en paroles devant le blessé, la sinistrose compliquant trop souvent l'accident si le risque est couvert par une assurance.

Quelle sera la conduite à tenir dans les jours qui suivent immédiatement l'accident ?

Nous avons déjà dit que les symptômes cardinaux sont une lassitude extrême et la céphalée.

On prescrira donc le repos absolu. Pour la céphalée : vessie de glace sur la tête; sédatifs; phénacétine. Mais mieux encore ponction lombaire qui montrera souvent une hypertension du liquide céphalo-rachidien.

Les lésions de contact seront traitées comme des brûlures ordinaires; toutefois leur irradiation aux rayons ultra-violets diminuera la durée d'évolution et activera la cicatrisation. Ce n'est pas là d'ailleurs une modalité thérapeutique spéciale à l'accident électrique.

En général, la reprise du travail est possible dans la huitaine qui suit l'accident, parfois au bout de vingt-quatre heures, même s'il doit se produire des lésions graves par la suite.

L'observation de Chartier (*Société d'électro*: avril 1927) est à ce sujet très démonstrative.

Il s'agissait d'un ouvrier intelligent travaillant à la réparation d'une ligne de courant continu à 500 volts, pieds dans l'eau, bras droit recouvert d'une chemise mouillée. Son avant-bras droit vient accidentellement au contact d'un conducteur par sa face postérieure ; il ressent une commotion avec brûlure légère qui guérit rapidement. Engourdissement passager de tout le membre supérieur droit. Il reprend son travail au bout de vingt-quatre heures. Quatre mois après le début, gêne fonctionnelle dans les mouvements de supination et flexion de l'avant-bras. Atrophie légère mais progressive qui, malgré tous les traitements entrepris, gagne en quatre ans tous les muscles du membre supérieur et de l'épaule.

Tous les muscles, sauf la longue portion du biceps, présentent une réaction de dégénérescence complète. Au point de vue sensibilité, simple hypoesthésie qui ne gêne pas le malade.

Cette évolution vient à l'appui de l'expérience de Weiss sur l'action nocive à distance du courant continu sur le système nerveux.

L'observation que nous venons de citer relate des faits consécutifs à des lésions organiques indiscutables et vérifiées par la réaction de dégénérescence. Mais il peut exister des troubles fonctionnels sans aucune lésion organique.

Nous éliminerons d'emblée le simulateur

avéré qui cherche à tirer profit de son accident, pour ne retenir que le pithiatique, simulateur de bonne foi pourrait-on dire.

La secousse électrique semble lui avoir fait perdre le souvenir des mouvements nécessaires à l'acte volontaire.

Il faudra donc le rééduquer et le persuader qu'il n'est pas paralysé.

L'électricité peut être employée soit sous forme de faradisation révulsive ou excito-motrice, soit sousforme de galvanisation intensive (méthode de Cl. Vincent).

Les pithiatiques ne présentent jamais la réaction de dégénérescence (R. D.).

La cure comprend trois temps :

1° La rééducation intensive et précoce qui fait disparaître rapidement le trouble grâce au traitement électrique. On demande au malade d'exécuter le mouvement tandis que l'électrode active appliquée au point moteur du muscle intéressé amène l'ébauche du mouvement demandé.

2° La fixation des progrès obtenus est réalisée par les exercices d'assouplissement passifs et actifs.

3° La consolidation et la réadaptation à la vie courante.

Pour les détails de technique, on se reportera avec avantage aux traités spéciaux et au précis d'électrologie médicale de mon maître Delherm et Laquerrière.

Mais il est des cas, accidents dus au courant alternatif, où la faradisation accentue la contracture et détermine des crises de convulsions toniques. Il faut donc admettre, malgré l'absence de réaction de dégénérescence, que l'on se trouve en présence d'autre chose que du pithiatisme.

Nous suivons depuis un an, dans le service de M. le Dr Delherm, à la Pitié, un malade victime d'une électrocution par du courant alternatif de 1 500 volts. L'accident était survenu au cours de la réparation d'une enseigne lumineuse éclairée au néon.

Le courant était passé par l'avant-bras, le coude au contact d'une devanture métallique, la main tenant une pince reliée au conducteur mis accidentellement en charge. Ce malade est toujours en traitement, et il serait prématuré de tirer aucune conclusion à son sujet.

Toutefois nous pouvons dire qu'au début nous avions pensé au pithiatisme et tenté la rééducation qui a augmenté la contracture.

L'ionisation calcique transcérébrale selon la méthode de Bourguignon a assoupli ses muscles et lui a rendu la plupart des mouvements volontaires.

Il persiste encore de nombreux troubles sur lesquels nous reviendrons quand il sera temps de publier cette observation très intéressante.

Parmi les suites éloignées, nous citerons encore les insomnies, les vertiges, les bourdonnements d'oreille; des lésions oculaires : rétinite, conjonctivite, choroïdite ; des lésions cutanées : pigmentations et canities.

Des troubles mentaux peuvent apparaître également chez des sujets alcooliques prédisposés (1).

En résumé : le pronostic de l'accident électrique est particulièrement délicat à envisager. Le blessé devra être vu souvent, longtemps et d'une manière aussi objective que possible.

L'examen électrique devra être pratiqué plusieurs fois à intervalles plus ou moins éloignés, mais toujours en liaison avec l'examen clinique et la thérapeutique.

Penser au pithiatisme, mais ne pas éliminer d'emblée la notion d'organicité parce qu'on ne peut pas la mettre en évidence. Les résultats nécropsiques nous rendront prudents à ce sujet, puisque la mort par électrocution, elle-même, ne nous apprend que peu de choses. En tout cas, attendre au moins quatre ans avant de porter un jugement définitif.

Le travail pourra être repris et même un taux d'invalidité provisoire fixé avant ce délai.

En présence d'un accident électrique, le médecin ne saurait trop mettre sa responsabilité à couvert et ne rédiger de certificat qu'après en avoir longuement pesé les termes et soigneusement envisagé les conséquences.

(1) A. MARIE et VALENCE, Troubles mentaux par électrocution chez un éthylique (*Bull. Société clinique de méd. mentale*, février 1927). — NAVILLE et DE MORSIN, Rapport sur les syndromes neurologiques consécutifs aux électrocutions industrielles (*Revue neurologique*, octobre 1931).

ACTUALITÉS MÉDICALES

Sur un cas de hernie étranglée de la ligne de Spiegel.

La rareté des cas de ce genre a amené M. TRAISSAC à publier cette observation (Société de chirurgie de Bordeaux et du Sud-Ouest, in *Bordeaux chirurgical*, avril 1937, p. 115-118). Il s'agissait d'un syndrome d'occlusion aiguë secondaire à une série de coliques abdominales remontant à cinq mois. La malade, âgée de cinquante-six ans, à paroi flasque et épaisse, présentait, un peu au-dessous du point de Mac Burney, une petite tumeur du volume d'un œuf de poule, à collet court, mais très douloureux.

L'intervention montre que cette tumeur, apparemment très superficielle, n'est en effet recouverte que par l'aponévrose du grand oblique. Le sac renferme une âme grêle encore en bon état : il s'insinue par un hiatus de l'insertion des fibres musculaires du transverse sur son tendon d'insertion. Donc, hernie typique de la ligne de Spiegel.

Cure opératoire facile en trois plans comme pour une appendicectomie par Mac Burney.

A noter qu'il n'existait pas ici d'artère perforante au niveau du collet de la hernie, comme on le trouve dans un grand nombre d'observations.

ÉT. BERNARD.

Sur un traitement préventif, abortif, même curatif du début des phlébites post-opératoires.

Les discussions récentes sur les phlébites et les embolies semblent devoir changer les conceptions admises communément.

M. NARD (Société de chirurgie de Bordeaux et du Sud-Ouest, 11 février 1937, in *Bordeaux chirurgical*, avril 1937, p. 99-107) apporte les résultats d'un traitement ambulatoire particulièrement commode et efficace.

En effet, sur 242 hystérectomies, l'auteur n'a eu qu'une phlébite vraie par suite d'application incorrecte de son procédé.

Ayant été frappé par la précocité de la douleur au mollet, suivie de gonflement puis, à distance, de fièvre, Nard a pensé qu'avant l'infection il se passait quelque chose d'autre dans le membre intéressé, ce « quelque chose » étant dû à la stagnation par immobilité.

Il a donc cherché à combattre cette immobilité par application *très précoce* de botte d'Unna puis de bande de tissu élastique adhésif. Cette botte élastique et collante remonte jusqu'à la crosse de la saphène. Même s'il y a de la fièvre les jours suivants et une douleur le long des trajets veineux, il faut laisser le bandage et recommander la *marche* ou tout au moins de la gymnastique au lit.

On laisse le tout un mois et demi ; on trouve alors un membre inférieur absolument sain.

Plusieurs observations illustrent cette méthode qui n'a donné à son auteur que des succès.

ÉT. BERNARD.

A propos des perforations intestinales typhiques.

L'accord n'est pas fait sur le pronostic des perforations au cours de la typhoïde. Généralement considérées comme très graves (la publication des cas heureux en est la preuve) on est récemment revenu sur cette fâcheuse impression et A. Mouchet, rassemblant 45 cas nouveaux depuis 1924, a trouvé 51 p. 100 de guérisons.

YVES BOURDE (*Bulletin et Mémoires de la Société de chirurgie de Marseille*, novembre 1936, p. 405) proteste vivement contre cette euphorie et rappelle les conclusions de son rapport à la Société de médecine de Marseille en 1934.

« Affirmer qu'on peut et qu'on doit guérir de 38 à 77 p. 100 des typhiques perforés » lui paraît insoutenable en l'état actuel des choses.

M. DOR partage cette note pessimiste et, après avoir colligé des statistiques, les a trouvées tellement abominables qu'il a hésité à les communiquer. Pour lui, la majorité des typhiques atteints de perforation sont morts dans les trois ou quatre jours qui suivent la péritonite (p. 71, 78, 183, 337, etc.).

MARCEL ARNAUD (séance du 14 décembre 1936, p. 435) a opéré 11 cas de ce genre et n'a obtenu que 2 guérisons. Quelle que soit la technique utilisée et la précocité de l'intervention, 82 p. 100 des typhiques opérés pour perforation intestinale sont morts, les uns précocement, les autres du dix-sept au quarante-cinquième jour. Il insiste sur la gravité de la dothiénentérie à Marseille.

Il demande, d'autre part, qu'on range dans la statistique les cas de mort tardive qui, en l'absence d'autopsie, peuvent toujours être mises sur le compte de perforations itératives.

ÉT. BERNARD.

Les myosites staphylococciques.

Parmi les causes d'abcès des muscles, les bactériémies à staphylocoques sont parmi les plus fréquentes (bactériémies fugaces d'ailleurs, l'hémoculture n'étant qu'exceptionnellement positive.

LENORMANT montre que, parmi les diverses localisations du staphylocoque, les myosites méritent une étude à part, malgré le peu d'importance que leur accordent généralement les auteurs classiques (*Journal international de chirurgie*, Bruxelles, janvier-février 1937, p. 1-26).

Surtout fréquente dans les pays chauds, cette localisation a été surtout étudiée au Japon et dans nos colonies.

Il est, le plus souvent, possible de retrouver la porte d'entrée du microbe, cutanée dans la règle. Mais, pour étonnant que cela puisse paraître, on ne note pas fréquemment de diabète ; par contre, les Japonais insistent sur le rôle des avitaminoses.

La localisation de l'infection aux pectoraux est classique, mais rare ; en fait, ce sont les grands muscles des membres inférieurs qui sont atteints.

Cliniquement, la maladie se présente sous trois formes :

Une forme suraiguë septicémique, véritable phleg-

tion diffus du muscle, qui tue en quelques jours, avant que s'établisse la suppuration.

Une forme aiguë septicémique à foyers multiples, à symptômes graves encore, mais où les défenses de l'organisme ne sont pas sidérées du premier coup.

Tous les foyers peuvent être musculaires ou, au contraire, toucher divers tissus. Ici, le pronostic est encore très grave.

La polymyosite subaiguë à foyers multiples et successifs reste grave par les caractères habituels des septicémies atténuées à staphylocoques, c'est-à-dire la ténacité du microbe, qui réapparaît alors qu'on croit s'en être débarrassé définitivement. La guérison finit cependant par s'observer, souvent après évacuation d'un dernier abcès.

L'abcès musculaire unique est la variété la plus fréquente de myosite staphylococcique. Son évolution est subaiguë, la guérison constante après évacuation du pus.

La myosite résolutive évolue de même, mais tourne court sans s'abcéder.

Enfin, il faut citer des formes chroniques, dont l'intérêt est surtout le diagnostic avec la syphilis et la tuberculose. La biopsie seule peut trancher le différend, non sans grandes difficultés d'ailleurs au point de vue macroscopique. L'examen histologique est indispensable.

Le traitement de ces myosites est banal et mixte : chirurgical et antimicrobien.

ÉT. BERNARD.

L'électroradiologie en U. R. S. S. en 1936.

Ayant fait un séjour d'un mois chez nos confrères de l'Est, le Dr DENIER, ne racontant que ce qu'il a vu, nous donne un aperçu de l'électroradiologie en U. R. S. S. (*Archives d'électricité médicale*, octobre 1936, p. 370) ou du moins de ce qu'un voyage d'envoyé officiel permet de voir.

Il faut tout d'abord opposer l'organisation des « Instituts de physiothérapie » et la vie des médecins praticiens. Alors que les premiers sont dotés de crédits très importants, les seconds ont une condition « misérable et douloureuse » dont on ne peut qu'être peiné. « Jusqu'en 1934, le médecin était payé 110 roubles par mois, somme tellement insuffisante que certains médecins se sont faits ouvriers techniciens, bien mieux rétribués. » En effet, si le rouble vaut théoriquement 3 francs, sa valeur peut être estimée à 0 fr. 95.

Depuis deux ans, l'État s'est rendu compte que le médecin, bien que ne produisant rien, était nécessaire à l'État, et on a mis le salaire à 400 roubles. Cette somme étant encore insuffisante pour vivre, un médecin remplit deux ou trois fonctions afin d'avoir 800 ou 1 200 roubles (un vêtement très ordinaire vaut 800 roubles et un mois de salaire est dû à l'État pour l'emprunt).

Accaparé par les soucis matériels, le confrère russe souffre par ailleurs de la suppression totale de l'individualisme. Il ne peut s'abreuver que du journal officiel, des livres officiels, de la littérature officielle. Il ne peut ni acheter des livres étrangers ni aller à des congrès étrangers, puisque toute sortie est interdite, sauf à ceux bien en cour.

Enfin, il est soumis à un espionnage constant et à la contrainte morale la plus odieuse...

A côté de cette misère matérielle et intellectuelle, des instituts de physiothérapie de toute beauté, en particulier à Leningrad. Cette thérapeutique est utilisée à peu près universellement dans toutes les affections médicales et chirurgicales et avec des résultats souvent très encourageants, en particulier dans l'ulcus gastrique et dans nombre de maladies aiguës.

ÉT. BERNARD.

L'électrothérapie des métrites.

Le traitement des métrites a été entièrement transformé ces dernières années par les mises au point des divers appareillages électriques.

M. L. DELHERM et Mme LAINSILHER passent en revue les différentes méthodes utilisables suivant le stade et suivant la localisation des métrites (*Archives d'électricité médicale*, Bordeaux, octobre 1936, p. 353).

En période aiguë, on utilisera les rayons infrarouges en séances prolongées avec des résultats supérieurs à ceux de la vessie de glace.

Après la défervescence on peut essayer prudemment la diathermie à faible intensité, mais, pratiquement, c'est surtout au stade de chronicité qu'on verra les malades.

La cervicite chronique est la plus fréquente, mais aussi la plus curable. La diathermo-coagulation avec ses diverses modalités fait ici merveille. Dans tous les cas on obtient une cicatrisation parfaite et une cicatrice parfaitement souple.

La variété endo-cervicale de cette métrite est plus délicate à traiter et l'électro-coagulation présente ici un certain nombre d'inconvénients et de précautions à bien connaître; moyennant quoi on peut en tirer d'excellents résultats. La diathermie intracervicale, les ultra-violets, l'électrolyse, l'ozonothérapie, peuvent être utilisés avec succès dans les formes encore superficielles.

Par contre, la métrite du corps est souvent très rebelle. Les unes, métrites amicrobiennes, sont essentiellement d'origine endocrinienne et justiciables du radio-diagnostic endocrinien et de la diathermie, endocrinienne ; les autres métrites microbiennes guérissent suivant la nature de l'agent en cause par diathermie, ondes courtes, électrolyse interstitielle. Ce n'est qu'en dernier recours qu'on utilisera la radiothérapie profonde à petites doses réparties en trois ou six séances hebdomadaires.

ÉT. BERNARD.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

L'OPHTALMOLOGIE EN 1937

PAR

le Dr G. COUSIN

Segment antérieur.

Merigot de Treiguy (1), ayant eu l'occasion d'observer une dizaine de cas de **disques hématiques de la cornée**, résume ainsi les facteurs qui lui ont paru les plus importants.

Tous les cas ont été précédés d'une hémorragie massive de la chambre antérieure. Chaque fois, il s'agissait d'une complication opératoire presque toujours d'extraction cristallinienne. La disparition du disque a été très lente et a demandé des mois. Mais elle a, semble-t-il, toujours été complète. La résorption se fait par les bords, le disque fondant peu à peu, comme du beurre sur le feu. Les cas qui ont pu être examinés au bimicroscope ne présentaient ni infiltration hématique dans la cornée, ni rupture même petite de la Descemet. Il existait, par contre, un œdème plus ou moins accentué de la cornée.

Au sujet de l'**action de l'éther benzil-cinnamique sur les lésions de la cornée** d'étiologies diverses, Jacobson (2) rapporte les faits suivants: Sous l'action de l'éther benzil-cinnamique, il est entendu que les exsudats et les tissus inflammatoires régressent. Il se produit aussi une réaction vasculaire au niveau de la lésion. Cette réaction est temporaire. Elle est caractérisée par une réouverture des vaisseaux obstrués et par une réapparition de nouveaux vaisseaux. Elle se distingue d'une hyperémie pathologique par le fait qu'elle ne s'accompagne pas d'exsudats ni d'infiltration. Dans les états pathologiques de la cornée, l'éther benzil-cinnamique est donc capable de faire régresser l'exsudat, la congestion, l'infiltration et les tissus nécrotiques d'une lésion cicatricielle. Il est sans action sur les fibres conjonctives d'une cicatrice; mais les cicatrices formées uniquement par les fibres conjonctives sont rares. Dans la plupart des cas, les éléments d'inflammation restent logés entre les fibres de la conjonctive et ils dépassent leurs bords, cela donne à une cicatrice cornéenne son aspect opaque et laiteux.

Par l'élimination de ces éléments d'inflammation, l'augmentation de l'acuité visuelle est variable, elle va de 1/100 à 6/10.

(1) *Société d'ophtalmologie de Paris*, séance du 19 octobre 1936.
(2) *Société d'ophtalmologie de Paris*, séance du 19 octobre 1936.

Segment postérieur.

Au sujet des **atrophies optiques post-hémorragiques**, Terrien (3) rapporte l'observation d'une malade âgée de vingt ans, qui se plaint, au lendemain même d'une hématurie, de troubles visuels qui s'accentuent encore à la suite d'une seconde hématurie. Un an plus tard, nouvelles hématuries accompagnées à nouveau de troubles visuels, qui ne disparaissent que peu à peu. En avril, quatrième hématurie, et de nouveaux troubles oculaires reparaissent ; une cinquième hématurie s'accompagne d'une baisse de l'acuité visuelle qui n'a fait que s'aggraver: OD 1/10, OG 1/20. L'examen du fond d'œil montre, à ce moment, une atrophie optique des papilles. De telles observations ne sont pas isolées. Leur caractère commun est la perte plus ou moins complète et définitive de la vision, le trouble visuel, contrairement à ce qui s'est passé ici, apparaissant rarement aussitôt l'hémorragie, mais de préférence entre la troisième et la cinquième semaine.

Le **symptôme corps flottant**, pour Gallois (4), représente généralement, et parfois précocement, la signification d'une affection oculaire ou générale. Il provoque la sensation subjective de points, de poussières, de flocons, de taches mobiles plus ou moins marquées.

Dans certains cas, les opacités du vitré sont de nature parfaitement identifiable, comme c'est le cas avec le reliquat des débris embryonnaires. L'artère hyaloïde, restée persistante, est rarement perceptible, sa rupture la met en évidence. Le canal de Cloquet n'est pas non plus perceptible, mais c'est un lieu d'élection pour certains épanchements de sang (rupture de l'artère hyaloïde, hématome propagé, dépôts post-hémorragiques) qui, s'ils sont assez minimes, peuvent donner l'impression d'« opacité suspendue ».

Certains kystes du vitré donnent la sensation du corps flottant. Les épanchements de sang ne donneront cette sensation que s'ils sont minimes ; ils peuvent alors se résorber rapidement.

Les lambeaux de rétine détachés, flottant dans le vitré, en cas de déchirure à l'emporte-pièce, peuvent flotter assez loin dans le vitré et sont alors un précieux symptôme d'une déchirure qui peut parfois être difficile à découvrir et qu'il serait sage de toujours considérer comme devant procéder au décollement de la rétine, bien que cette conséquence ne soit pas rigoureusement obligatoire. Les opacités du vitré sont discutées dans leur origine anatomique ; elles donnent toujours la

(3) *Concours médical*, 13 septembre 1936.
(4) *Société d'ophtalmologie de Paris*, 15 novembre 1936.

sensation de corps flottant parce que le vitré est toujours plus ou moins altéré.

Les irido-cyclites et les choroïdites d'une part, la myopie d'autre part en sont les deux grandes causes : si l'ophtalmoscope ne montre pas de différence essentielle entre les diverses opacités flottantes dans les deux cas, la biomicroscopie révèle par contre, en cas de myopie, un bouleversement très grand de toute l'architecture du vitré, qui apparente le vitré myopé au vitré sénile plus qu'au vitré des uvéites et fait discuter e mécanisme des opacités myopiques.

S'il semble que les opacités flottantes des uvéites sont souvent résorbables parce qu'elles sont représentées au moins en partie par une immigration des cellules, il y a des cas où l'on a envisagé une origine mécanique ou chimique pour expliquer la liquéfaction du vitré et les opacités.

Les mouches volantes dites physiologiques semblent, en réalité, n'être que des opacités qu'un examen trop rapide ou une instrumentation insuffisante n'ont pu mettre en évidence. Il s'agit, en tout cas, d'opacités minimes inapparentes ou peu apparentes, parfois de petits reliquats embryonnaires, parfois d'altération sénile de la trame du vitré et, si on ne peut trouver la cause de ces opacités dans le vitré, on la cherchera alors dans la chambre antérieure ou dans la rétine.

Couadau (1) reprend le **problème des œdèmes papillaires des hypertendus.** Comme l'aspect de stase peut être parfaitement réalisé par la simple hypertension cranienne de l'hypertendu, il faut étudier, en cas d'œdème et de stase, les éléments qui permettent d'éliminer ou d'affirmer la présence d'une tumeur.

L'altération de l'acuité visuelle et du champ visuel est plutôt un signe de papillite, cependant on trouve beaucoup d'exceptions avec stase et acuité visuelle normale. La tension artérielle rétinienne s'élève dans les papillites et se maintient élevée. Au contraire, elle est élevée au début et s'abaisse lorsque la stase s'affirme. Dans un tiers des cas, elle peut cependant se maintenir élevée tout le temps.

La ponction lombaire donne, dans l'un et l'autre cas, des chiffres d'hypertension de même ordre, sans valeur de différenciation, par contre, une forte dissociation albumino-cytologique reste en faveur de la tumeur.

La radiographie, toujours muette dans la papillite, peut apporter de précieux symptômes en cas de tumeur.

L'examen clinique général est souvent décisif : la présence d'un œdème des membres inférieurs, d'albuminurie abondante, de signes digestifs d'urémie ôtent toute difficulté au diagnostic ; au contraire, une nette augmentation de la pression veineuse donne une explication suffisante d'une hypertension rachidienne, due à une tumeur. L'examen clinique se double d'un examen du sang et des urines.

Si ces recherches aboutissent à démontrer la néphrite, on a toutes chances de se trouver en présence d'une papillite. Mais, si ces examens donnent des résultats normaux ou voisins de la normale, le doute persiste, il faut suivre l'évolution. Dans les cas de papillite, l'on voit s'améliorer les signes oculaires aussi bien que les signes de compression, ou, au contraire, se constituer des signes d'urémie manifestes, transformant la papillite en rétinite. En cas de tumeur, les troubles cérébraux s'aggravent, et la stase se développe et augmente.

Pour Sedan et Jayle (2), les faits groupés sous le nom de **spasmes de l'artère centrale de la rétine** sont à classer et même à opposer en deux catégories bien distinctes. La première comporte toutes les amblyopies et cécités transitoires dites spasmodiques et les états d'embolie de l'artère centrale. La seconde comporte toutes les amblyopies et cécités durables attribuées au spasme, à l'exclusion des états d'embolie. Aucune comparaison n'est à faire entre ces deux groupes que ne relie aucune forme de transition.

1° Dans le premier groupe de faits, il paraît même nécessaire d'opposer les spasmes vrais, d'une part, et les phénomènes hypotensifs par déficit circulatoire de l'autre.

Les spasmes vrais sont des blocages actifs du tube artériel et peuvent survenir sous l'effet des causes diverses, parmi lesquelles l'hypotension voisine avec l'hypertension.

Les phénomènes hypotensifs seraient des blocages passifs du tube artériel survenant plus particulièrement chez les artéritiques. Lorsque le spasme existe il est toujours secondaire à une intoxication, à une artérite, ou à une variation de la tension ; aussi la division généralement admise en spasmes dits purs et dits accompagnés (d'artérite), paraît d'autant plus discutable que la juxtaposition d'un spasme et d'une artérite ne signifie pas fatalement la relation de cause à effet entre ces deux symptômes qui ne sont souvent que les reflets parallèles d'une même affection générale. Il peut, du reste, dans ce groupe, survenir un spasme dans plusieurs circonstances différentes.

a. *Chez un sujet dont l'appareil circulatoire est normal.* La cause est alors variable. Elle est

(1) *Société d'ophtalmologie*, juillet 1936.

(2) *Annales d'oculistique*, février 1937.

d'ordre général au cours des migraines rétiniennes des auto-intoxications d'origine digestive et des intoxications exogènes comme la caféique et surtout la tabagique. Elle peut être d'ordre local par lésion nasale ou dentaire, mais la discussion n'est pas close à ce sujet. L'épilepsie enfin peut déclencher des rétinites. La traduction de beaucoup la plus habituelle de la contraction artérielle est alors l'amblyopie récidivante, qui s'efface sans causer des complications. Exceptionnellement, la crise amblyopie se prolonge, prenant l'allure d'une embolie de l'artère centrale. Il y a alors perte durable de la vision, suivie le plus souvent de la récupération au moins partielle.

b. *Chez un circulatoire.* Le spasme peut apparaître secondairement à une artérite, à une hypertension ou à une hypotension ; les trois phénomènes peuvent s'associer.

D'une façon générale, le spasme a presque toujours la valeur d'un symptôme passager épisodique caractérisant une des périodes de l'affection. Le spasme passe, l'affection reste.

Dans des circonstances très particulières d'artérite thrombosante, le spasme se fixe, entraînant un tableau le plus souvent définitif d'embolie de l'artérite centrale.

Dans l'hypotension artérielle générale, l'hypertension paroxystique de la maladie de Raynaud, le spasme rétinien prend une physionomie particulière propre à chaque affection ;

c. *Au cours de certaines affections oculaires.* Le glaucome, la thrombose de la veine centrale et la myopie peuvent entraîner des amblyopies passagères spasmodiques, liées, tout au moins en ce qui concerne les deux premières affections, à une artérite latente, pouvant devenir substratum des spasmes.

d. *Par irritation réflexe* due a des excitations d'origine dentaire ou nasale ; mais cette étiologie est encore à l'étude.

Les faits précédents montrent que les spasmes n'ont pas une pathogénie univoque, que certains sont dus à un réflexe court (aticule), d'autres à un ébranlement généralisé au sympathique (crise hypertensive), d'autres à l'action locale de substances pharmaco-dynamiques lancées dans la circulation (migraines rétiniennes) ou de poisons exogènes (tabac, café, etc...).

2° Dans le second groupe de faits, les cas de papillites et de névrites rétro-bulbaires de cause indéterminée, attribuées au spasme, ceux d'atrophie par hémorragie et même d'atrophie par spasme essentiel d'Abadie, dont l'individualité n'a pas été démontrée, sont à rejeter du cadre des spasmes.

Restent les atrophies quiniques et les spasmes prolongés d'origine gardénalique ou paludique. La contracture artérielle joue un rôle certain, mais toujours secondaire. Ce n'est que l'un des mécanismes pathogéniques déclenchés par une affection qui en entraîne beaucoup d'autres.

Il apparaît, du reste, que ce mécanisme n'entrerait en jeu que dans la première phase de la maladie.

Une place à part doit être faite, dans ce groupe, aux spasmes « en chapelet » des artéritiques, qui sont la traduction locale et permanente d'une lésion artérielle et qui ne semblent comparables à aucune autre forme de spasmes.

Le rôle du spasme prolongé dans certaines affections oculaires, telles que les rétinites pigmentaires et les rétinites exsudatives, sort du cadre de ce travail.

En fait, une idée directrice essentielle se dégage de ces diverses constatations, le spasme sous toutes ses formes est un facteur second, bien qu'il joue un rôle important et parfois apparemment exclusif dans l'apparition de cécités récidivantes, expression la plus pure de la contraction artérielle.

Mme Scheff-Weilhemier (1) cherche à apporter quelques précisions sur la **situation des déchirures de la rétine.**

Dans le décollement rétinien du myope d'âge moyen, c'est dans la rétine supérieure, autour du méridien vertical, c'est-à-dire sur les méridiens compris par l'œil droit, par exemple, entre XI et II que siège généralement la déchirure (à l'image droite). C'est dans ce groupe que l'on trouve avec la plus grande fréquence la déchirure à lambeaux de forme variable et située le plus souvent entre ora et équateur.

Dans le décollement non myopique de l'âge avancé, c'est surtout autour et au niveau du méridien horizontal que se trouve le plus souvent la déchirure. Elle est plus fréquente au niveau de la rétine temporale, c'est-à-dire, pour l'œil droit, sur les méridiens compris entre VIII et X.

Chez le jeune sujet très myope, le début supérieur du supéro-nasal du trouble visuel est fréquent et correspond le plus souvent à une désinsertion rétinienne de l'ora, siégeant le plus souvent dans le quadrant inféro-temporal, c'est-à-dire, pour l'œil droit, sur le méridien compris entre VI et III 1/2.

Annexes du globe.

Voisin (2) est d'avis que les modifications de **la rétraction spasmodique de la paupière supérieure** sont de deux ordres. Dans un premier groupe de faits, le diamètre de la fente palpé-

(1) *Annales d'oculistique*, janvier 1937.
(1) *Annales d'ophtalmologie*, mai 1937.

brale est augmenté de façon permanente, et, dès l'inspection, cet élargissement est manifeste.

Dans un second ordre de faits, c'est en étudiant les mouvements de la paupière et du globe que l'on met en évidence une des deux modifications suivantes : soit asynergie de ces mouvements liés à l'immobilité ou à un retard dans l'abaissement, soit à un mouvement de réascension de la paupière supérieure. Dans le premier cas est réalisé un véritable signe de Stellwag, dans l'autre le signe de de Graefe.

Mais c'est au premier groupe seul que l'on doit réserver le nom de rétraction de la paupière supérieure. Ainsi considérée, cette rétraction constitue une modification permanente de la paupière que l'on constate à l'examen direct, sans manœuvre spéciale et en dehors de toute rétraction cicatricielle ou de paralysie faciale périphérique par hypertonie musculaire.

Chez les malades atteints de goitre ophtalmique, la rétraction a été tout d'abord observée, et pendant longtemps le signe de Stellwag a été considéré comme pathognomonique de la maladie de Basedow, bien que sa fréquence est loin d'être aussi grande que pouvaient le laisser supposer les premiers travaux publiés. Du reste, avec Marcel Labbé et ses élèves, l'hyperthyroïdie franche, que seule caractérise la maladie de Basedow, doit provoquer une augmentation du métabolisme basal de 20 p. 100. Or, chez des malades où le signe de Stellwag est évident, le métabolisme basal n'est pas modifié, il est même parfois diminué. Ainsi la mesure du métabolisme permet de dépister les cas qui relèvent de l'hyperthyroïdie, et ceux qui dépendent d'une seule atteinte du sympathique. De toutes façons, l'intensité de la rétraction de la paupière supérieure est très variable au cours de ces symptômes, il n'est pas exceptionnel qu'elle entraîne une occlusion palpébrale difficile qui ne peut être maintenue au cours du sommeil.

Toute excitation accidentelle ou inflammatoire du sympathique au cou détermine, chez l'homme, une rétraction de la paupière supérieure plus ou moins marquée, mais avec dilatation pupillaire.

La rétraction peut se rencontrer au cours d'affections dentaires, au cours des séquelles de l'encéphalite, du syndrome de Parinaud, de lésions cérébrales en foyer, de tumeurs cérébrales, du syndrome d'hypertension généralisée d'origine méningée ou hydrocéphalique.

La syphilis réalise à elle seule, fréquemment, une rétraction de la paupière supérieure, le plus souvent par un processus d'artérite cérébrale ou au cours d'atteinte oculo-motrice complexe, de crises douloureuses d'allure angineuse, au cours enfin de l'évolution d'une paralysie de la III[e] paire.

A remarquer, à ce propos, que la rétraction est exceptionnellement rencontrée au cours de la régression des paralysies de la III[e] paire. Ce que l'on trouve, c'est soit un signe de de Graefe, très accentué, pouvant aller jusqu'à l'immobilité de la paupière supérieure, soit le signe de Fuchs.

Enfin, il existe des cas qu'il est difficile de rattacher à une étiologie précise.

Syndromes oculaires.

Étudiant le **diagnostic des affections de la région chiasmatique et sellaire**, Veller (1) rappelle que le syndrome chiamastique est maintenant très connu. Ses éléments essentiels sont :

a. L'hémianopsie bitemporale, surtout avec ses modalités les plus diverses, complète ou incomplète, unilatérale, parfois même réduite à l'hémiachromatopsie ;

b. Modification de l'acuité visuelle en rapport avec l'altération du nerf ;

c. Troubles pupillaires peu caractéristiques ;

d. Troubles oculo-moteurs et sensitivo-moteurs variables ;

e. Troubles infundibulo-tubériens importants ;

d. Syndromes généraux d'origine hypophysaire et altérations radiologiques de la selle turcique, aidant au diagnostic.

Quant aux affections de la région chiasmatique et sellaire que provoquent de tels troubles, il faut les diviser en affections humorales et non humorales, inflammatoires ou traumatiques. Les premières comprennent trois variétés de tumeurs.

Parmi les tumeurs intra-sellaires, il faut mettre en avant les adénomes.

a. Adénomes chromophobes : ils comptent parmi les plus fréquents et se caractérisent par l'hémianopsie bitemporale typique, l'atrophie optique rarement consécutive à la stase, symptômes d'insuffisance hypophysaire précoces, agrandissement de la selle turcique. Ils sont, au début, radiosensibles. Une fois qu'ils se sont transformés en kystes, l'exérèse est nécessaire.

b. Adénomes acidophyles : l'hémianopsie bitemporale est constante, la stase papillaire exceptionnelle, l'atrophie optique précoce : syndrome acromégalique chez l'adulte, gigantisme hypophysaire chez l'enfant, agrandissement de la selle, hypertrophie des apophyses clinoïdes, développement du tubercule de la selle, agrandissement fréquent du sinus sphénoïdal.

La radiothérapie donne ici des guérisons durables, sauf pour les cas anciens qu'il faut extirper ;

c. Adénomes basophiles à marche silencieuse : symptômes oculaires réduits au minimum, syn-

(1) *Archives d'ophtalmologie*, août 1936.

drome adiposo-génital avec ses diverses modalités. Radiothérapie de règle.

Toujours dans le chapitre des tumeurs intra-sellaires, les cranio-pharyngiomes, ou poches de Ratdke, sont d'origine congénitale et s'observent chez l'enfant, mais aussi peuvent ne donner que des signes nets qu'après avoir longtemps évolué chez l'adulte : signes oculaires précoces, hémianopsie bitemporale avec stase papillaire très accentuée, puis atrophie rapide, parfois unilatérale. Souvent, signes d'insuffisance hypophysaire précoces. A la radio, aplatissement de la selle turcique avec usure de ses faces, disparition des apophyses clinoïdes postérieures et de la lame quadrilatère, enfin calcifications disséminées.

L'exérèse chirurgicale est seule à envisager.

Comme deuxième variété de tumeurs, il y a les tumeurs rétro-sellaires et sous-sellaires. Ce sont surtout des tumeurs malignes, rares du reste : hémianopsie souvent atypique, stase papillaire évoluant vers l'atrophie, troubles oculo-moteurs et sensitifs. Pas de syndrome hypophysaire. A la radio, destruction très étendue de la selle et des parties osseuses avoisinantes, calcifications plus ou moins diffuses et disséminées. Échec de la radiothérapie et de l'exérèse.

Enfin, la troisième variété, les tumeurs supra-sellaires, est fréquente, d'un diagnostic délicat. Elles relèvent de la thérapeutique chirurgicale. La ventriculographie donnera cependant d'importantes indications sur le siège exact de la tumeur. Rentrent dans cette catégorie les grosses poches de Ratdke, sorties de la selle turcique, avec envahissement des parties voisines : hémianopsie bitemporale, stase papillaire, atrophie optique précédant la stase, syndromes d'altération hypophysaire variables, destruction des parois de la selle. Le traitement chirurgical est seul indiqué avec un pronostic grave.

Les méningiomes supra-sellaires appartiennent à ce même groupe de tumeurs, qu'ils soient médians, latéraux ou antérieurs, hémianopsie bitemporale, parfois horizontale, stase papillaire tardive, atrophie précoce à marche progressive.

A la radio, images très variables, ombres plus ou moins étendues, par augmentation des dimensions des clinoïdes antérieurs, du jugum sphénoïdal, des petites ailes du sphénoïde. Au moins au début, peu de troubles du fonctionnement de l'hypophyse, grosse valeur diagnostique de certains signes concomitants, comme l'anosmie.

Le seul traitement rationnel est l'acte chirurgical.

Enfin les tumeurs du troisième ventricule, gliomes ou endothéliomes, sont de véritables tumeurs cérébrales qui n'empruntent la symptomatologie supra-sellaire qu'après un développement suffisant pour intéresser les parties voisines, dont le chiasma. Hémianopsie soit bitemporale, soit horizontale inférieure, stase tardive, atrophie optique intense et précoce, syndromes infundibulo-tubériens plutôt qu'hypophysaires. Ventriculographie plus importante que la radio. Intervention chirurgicale avec succès dans un petit nombre de cas.

Dans les affections non tumorales, les traumatismes donnent rarement un syndrome chiasmatique plus ou moins net ; au contraire, un tel syndrome n'est pas exceptionnel dans les méningites syphilitiques de l'adulte. Ponction lombaire de grande valeur diagnostique. A la radio, certaines régions de la base du crâne apparaissent pâles, floues, décalcifiées.

Chez l'enfant, une méningite chronique avec hydrocéphalie peut déterminer un syndrome rappelant en tout point celui d'une tumeur sellaire ou supra-sellaire.

Enfin, dans les arachnoïdites opto-chiasmatiques, où le chiasma est englobé dans un feutrage plus ou moins dense, l'hémianopsie est du type latéral ou bitemporal, ou même binasal, la stase fréquent et modérée, atrophie optique à marche lente ; pas de signes d'altérations hypophysaires, pas de modifications radiologiques de la selle turcique, parfois quelques zones d'aspect décalcifié, surtout sur les clinoïdes antérieures et les petites ailes du sphénoïde. L'intervention est à conseiller si le traitement médical reste inefficace.

Hartmann et Guillaumat (1) montrent que **les méningiomes supra-sellaires** réalisent un aspect assez spécial de syndrome chiasmatique : atrophie optique primitive avec hémianopsie bitemporale symétrique due à la prédominance longtemps unilatérale des lésions. L'apparition d'un tel ensemble de symptômes chez un adulte d'une quarantaine d'années doit y faire penser. Le diagnostic peut cependant être rendu difficile par la multiplicité des formes cliniques et anatomiques qui assurent la transition entre les méningiomes supra-sellaires d'une part et, d'autre part, les méningiomes développés aux dépens de la dure-mère garnissant les régions voisines : sillon olfactif et extrémité interne de la petite aile du sphénoïde notamment.

Dans les formes typiques, ces tumeurs se présentent sous un autre aspect. Ainsi les méningiomes olfactifs donnent précocement une anosmie uni ou bilatérale. Ils atteignent cependant un volume important avant de déterminer d'autres troubles : frontaux à type d'euphorie, avec paralysie faciale centrale ; oculaires par

(1) *Annales d'oculistique*, janvier 1937.

compression unilatérale d'un nerf optique, d'où rétrécissement du champ visuel et scotome central.

Ils finissent, du reste, par entraîner une hypertension intracranienne importante avec céphalée, vomissements, stase papillaire, tous signes qui les différencient des méningiomes supra-sellaires.

Le méningiome de la petite aile, dans sa variété interne, est d'un diagnostic plus difficile ; le malade se plaint de douleurs temporales avec diplopie et exophtalmie unilatérale. L'examen révèle souvent un syndrome de Fosler-Kennedy avec atrophie optique du côté de la tumeur et stase papillaire du côté opposé, ou bien une hémianopsie homonyme qui pourrait dépendre d'une compression de la pointe du lobe temporal ou d'une ischémie du territoire parcouru par les radiations optiques.

Parmi les autres tumeurs supra-sellaires, certains adénomes de siège anormal susjacents au diaphragme de la selle donnent les mêmes signes oculaires, mais leur évolution est plus rapide, ils s'accompagnent de troubles endocriniens.

Les cranio-pharyngiomes peuvent, de même, porter à confusion, ils sont l'apanage cependant de sujets jeunes dont ils entravent le développement ; volontiers, ils se manifestent par des signes hypothalamiques et des calcifications supra-sellaires opaques aux rayons. Le gliome chez l'enfant est aussi à écarter. L'hémianopsie bitemporale y offre habituellement des limites moins franches, et, sur les clichés radiographiques, les trous optiques apparaissent dilatés.

Des antécédents d'infection locale voisine, une évolution par poussées, des tracés périmétriques atypiques, l'absence habituelle de tout signe d'hypertension intracranienne, de toute altération sellaire à la radiographie doivent faire songer à une arachnoïdite opto-chiasmatique.

C'est plus rarement que l'on pourra imputer le syndrome chiasmatique à d'autres lésions dont le diagnostic clinique reste des plus délicat et qui sont des découvertes d'intervention : anévrysmes de la carotide, chondrome, ostéome, cholestéatome supra-sellaire.

L'**hypotension oculaire pathologique** est pour Magitot (1) trop négligée. Le praticien a une excuse. Depuis l'introduction du tonomètre, on aurait pu espérer, à l'aide de chiffres précis, assigner une limite normale à l'ophtalmotonus normal. Malheureusement, une telle règle n'existe pas. On peut cependant assigner au moins à la tension normale une limite supérieure et une limite inférieure. Celle-ci est approximativement de 10 millimètres de mercure, sans donner à ce chiffre une valeur absolue. En outre, il faut toujours confronter la tension oculaire et la tension générale.

Trois sortes d'influences agissent pour modifier l'ophtalmotonus : la circulation générale, les substances en circulation dans le sang, les influences nerveuses. En pathologie, ces influences peuvent se retrouver à l'état isolé, mais le plus souvent elles se combinent.

Certaines hypotensions sont dues à des malformations congénitales, d'autres sont imputables à la myopie familiale, mais l'hypotension myopique n'est pas une règle.

Parmi les hypotensions traumatiques, il faut surtout citer celles qui succèdent à des traumatismes de la région ciliaire, à des brûlures du limbe, à de simples contusions, celles qui se produisent au moment des interventions sur le globe ; le décollement de la choroïde, que l'on observe parfois dans ces derniers cas, est le plus souvent méconnu.

L'hypotension, dans le décollement de la rétine, est loin d'être constant. Elle est fréquente, elle ne paraît pas liée à la myopie, et, lorsqu'elle existe, elle laisse prévoir une désorganisation profonde des membranes oculaires.

Dans les infections et les toxémies, l'hypertension est fréquente et ne se pose que le problème des influences humorales.

Les influences nerveuses constituent un facteur très important dans l'hypotonie, mais ce que l'on a appelé l'ophtalmomalacie transitoire ou essentielle est devenu rare depuis la diffusion du tonomètre. Il existe des crises de collapsus aigu et presque toutes concordantes avec des affections neurologiques. La plus fréquente est le zona.

Les **séquelles ophtalmologiques de la cure radicale des sinusites fronto-ethmoïdales** peuvent frapper, pour Halbron (2) la mobilité du globe, les voies lacrymales, les paupières, le globe. Les troubles de la mobilité consistent surtout en une paralysie du grand oblique qui se traduit par une diplopie homonyme, maxima dans le regard en bas et en dehors : elle semble l'apanage des opérations avec gros délabrement osseux, modifiant le siège de la poulie du grand oblique. La diplopie souvent disparaît en quelques jours, ou bien elle persiste indéfiniment. Mais, au lieu de la paralysie du grand oblique, on observe des diplopies atypiques sans exophtalmie ou enophtalmie accompagnées d'une limitation des mouvements du globe prédominant tantôt sur l'abduction, tantôt sur l'abaissement. Il ne s'agirait plus là d'une simple paralysie musculaire, mais plutôt du freinage des ailerons provoqué par des brides fibreuses néoformées.

Les complications lacrymales proviennent de

(1) *Annales d'oculistique*, octobre 1936.

(2) *Archives d'ophtalmologie*, décembre 1936.

l'atteinte par le bistouri du dôme du sac lacrymal ou des canalicules, ou de l'étranglement du sac par un processus fibreux.

D'autres fois, les voies lacrymales restent perméables, le larmoiement est alors réflexe ou dû à une irritation de la muqueuse du sac ou des fosses nasales.

Les complications palpébrales sont d'une fréquence considérable : dans la majorité des cas, c'est un œdème de la paupière qui débute le lendemain de l'opération. C'est au contraire un abcès qui se développe et qu'il faut inciser.

Les complications cornéo-conjonctivales sont souvent si redoutées qu'avant toute intervention sur les sinus il faudrait, pour certains auteurs, pratiquer d'abord une blepharroraphie. En réalité, la conjonctivite purulente est exceptionnelle.

La kératite avec ulcération ou plus souvent avec dépoli de l'épithélium cornéen est aussi assez rare, elle semble surtout la conséquence d'un pansement défectueux.

En réalité, ces complications pouront être évitées si l'on prend comme principes dans l'intervention sinusienne de rester au-dessus du sac et en avant, d'éviter de sectionner la poulie, pour décoller le périoste et, autant que possible, le remettre en place.

Baruk (1) distingue trois grandes variétés d'**hallucinations visuelles :**

a. L'hallucinose localisée, phénomène visuel, variable, allant des simples photopsies aux hallucinations complexes et figurées, mais laissant le malade conscient de la nature pathologique de ses troubles. Cette hallucination est en outre localisée souvent dans le champ de l'hémianopsie et forme parfois l'aura de crises comitiales. On trouve aussi des exemples de cette variété d'hallucinations au cours de diverses lésions des voies optiques centrales (lobe occipital, temporal, etc...), ou périphériques (chiasma bioptique), ou encore du globe oculaire lui-même (cataracte, glaucome, décollement de la rétine...) ;

b. L'hallucination visuelle onirique apparaît au cours d'un état de rêve avec images mouvantes, scènes vécues, etc... Le type en est le *delirium tremens*, mais il existe également de nombreuses variétés d'hallucinations oniriques dans les atteintes des centres de la base (tumeurs dans la région infundibulo-tubérienne, deanmystate des tumeurs temporales, encéphalite léthargique. C'est également dans ce groupe qu'il faut ranger l'hallucinose pédonculaire décrite par Lhermitte et une série d'hallucinations toxiques ;

c. L'élément sensoriel de l'hallucination visuelle de la désagrégation mentale est de moins en moins net, c'est l'élément psychique au contraire qui prédomine, jusqu'à réaliser des représentations visuelles mentales.

On passe ainsi insensiblement de l'halluoination sensorielle presque pure à l'onirisme imaginatif, dégradé enfin au délire avec hallucination visuelle et à la dissociation du type schizo-phrénique.

(1) *Société d'ophtalmologie de Paris*, 15 novembre 1936.

Thérapeutique.

Ducuing, Conadan et Luan Van Xung (2) donnent les indications suivantes pour **le traitement de l'épithélioma des paupières.**

Il n'est pas douteux que, pour l'épithélioma circonscrit de la face cutanée des paupières, l'exérèse chirurgicale, la diathermo-coagulation, les rayons X peuvent donner d'excellents résultats. La curiethérapie, cependant, permet une guérison sans la moindre mutilation et sans aucun appareillage compliqué. Elle est aussi indiquée pour l'épithélioma circonscrit du bord libre, alors que la rœntgenthérapie demande une protection oculaire difficile à réaliser et que l'exérèse exige une blepharoplastie dont le caractère esthétique est loin d'être toujours parfait.

Quand le cancer des commissures est bien localisé à la peau; la radiumpuncture donne d'excellents résultats. Si la conjonctive est atteinte, il est préférable de recourir à l'association chirurgie-radium.

Quand l'épithélioma a envahi la conjonctive palpébrale, on peut se contenter d'une large exérèse. Si la conjonctive bulbaire et le globe lui-même sont atteints, l'ablation large avec énucléation et même évidement de l'orbite s'imposent, avec ensuite curiethérapie.

Enfin, si l'os lui-même est envahi, des résections osseuses pourront être pratiquées. L'électrochirurgie, suivant la technique du professeur Keysser, qui permet d'enlever toutes les parties malades sans hémorragies et sans risque de dissémination, est préférable.

Au point de vue résultats des différentes méthodes, il y a lieu surtout de tenir compte du mal lui-même, de sa localisation et de son degré d'évolution. En outre, quand il s'agit d'un petit épithélioma bien localisé à la peau, les résultats sont excellents avec toutes les thérapeutiques. Dès que le cancer présente, au contraire, une certaine extension, quand il a envahi le tarse, la conjonctive, le globe oculaire ou l'orbitaire, les résultats, d'une façon générale, sont moins favorables.

(1) *Archives d'ophtalmologie*, novembre 1936.

LES HÉMIANOPSIES LATÉRALES HOMONYMES D'ORIGINE VASCULAIRE

PAR

MONBRUN

Ophtalmologiste de l'hôpital Necker-Enfants-Malades.

Les hémianopsies latérales homonymes d'origine vasculaire sont rarement imputables à une hémorragie. Elles sont presque toujours le fait d'une ischémie. L'obstruction artérielle peut être produite par un embolus, mais le plus souvent elle est due à une artérite (syphilitique ou par athérome) à laquelle s'ajoute, sous l'influence de modifications circulatoires générales, un élément spasmodique.

A propos de la curabilité de l'hémiplégie syphilitique, Sézary admit, en 1924, l'hypothèse suivante : « On peut supposer que la lésion vasculaire ne provoque au début qu'un spasme et que ce spasme, qui s'accompagne de troubles moteurs, est susceptible de disparaître lorsqu'on agit précocement sur l'artérite en cause. Le traitement, au contraire, serait inefficace lorsque l'oblitération artérielle est définitive, par suite de la thrombose, et a amené le ramollissement. »

La même année, à la suite de la communication de Sézary, Charles Foix, avec Hillemand, puis avec Chavany et Bascourret, a apporté plusieurs observations d'artérites coupées en séries, dont la lésion avait déterminé le ramollissement cérébral, sans qu'il y ait oblitération complète de la lumière artérielle. Le rôle du spasme est donc réel. Il est maintenant confirmé par de nombreux faits anatomo-cliniques, qu'il s'agisse d'hémiplégie ou d'hémianopsie.

On doit admettre que, dans certains cas au moins, l'évolution est la suivante : endartérite avec oblitération incomplète, spasme, *ischémie* qui peut être relative, transitoire, non destructive d'emblée, mais qui ne tardera pas à être complète, plus constante, et déterminera le ramollissement cérébral, alors même qu'il n'y aura pas obstruction anatomique complète de l'artère.

Et, lorsqu'on constate la thrombose, on est en droit de dire qu'elle n'a pas nécessairement été contemporaine de l'apparition des troubles hémianopsiques.

Formes périmétriques. — Toutes les formes de l'hémianopsie latérale homonyme, peuvent être observées :

1° *Cécité complète* (double hémianopsie avec abolition de la vision maculaire) ;

2° *Hémianopsie double* avec conservation de la vision maculaire ;

3° *Hémianopsie latérale homonyme* complète ;

4° *Hémianopsie partielle* (quadrants, secteurs et scotomes hémianopsiques homonymes) ;

5° *Hémiachromatopsie* complète ou partielle.

Évolution. — L'hémianopsie vasculaire apparaît presque toujours *brusquement*. Elle est généralement définitive. Mais elle peut être transitoire.

Dans un très grand nombre de cas, on constate plusieurs étapes.

1° *Début subit.* Déficit très étendu (cécité complète, hémianopsie complète). La dénomination d' « ictus hémianopsique » nous semble convenir parfaitement à ce début ;

2° En quelques heures ou quelques jours, la double hémianopsie du début peut faire place à une simple hémianopsie, ou une hémianopsie complète peut *régresser*, devenir partielle ou disparaître complètement, même après avoir persisté pendant quelques semaines ;

3° Lorsque le déficit visuel est *stabilisé*, c'est-à-dire lorsque le tracé périmétrique reste invariable, il est *définitif*. Il répond à des lésions cérébrales qui sont, elles aussi, définitives.

L'hémianopsie qui régresse passe par une phase d'*hémiachromatopsie* (qui, à moins d'examens successifs et minutieux, passe le plus souvent inaperçue), avant d'aboutir à la guérison. L'hémiachromatopsie peut persister comme séquelle. Elle témoigne de lésions discrètes.

L'évolution inverse *progressive* est plus rarement observée : hémiachromatopsie, hémianopsie partielle aboutissant à l'hémianopsie plus complète. Dans certains cas, on observe une cécité survenant chez un hémianopsique ; il s'agit alors de lésions d'un hémisphère chez un malade dont l'autre hémisphère était déjà atteint.

Artères des voies optiques et de l'écorce cérébrale visuelle. — Trois artères se partagent l'irrigation des voies optiques et du centre cortical de la vision. La choroïdienne antérieure, la sylvienne et la cérébrale postérieure.

La *bandelette optique* est vascularisée par l'*artère choroïdienne antérieure*. Cette artère née de la carotide interne, donc en dehors de la bandelette, rejoint celle-ci dont elle suit le bord inféro-externe pour aller vers le corps genouillé externe et le segment rétro-lenticulaire de la capsule interne (où elle irrigue l'origine des radiations optiques) et disparaître dans la corne inférieure du ventricule latéral.

Dans sa partie initiale, c'est-à-dire tout près du chiasma, la bandelette reçoit, en outre, quelques rameaux artériels de la communicante postérieure qui croise sa face inférieure. Mais ces rameaux sont peu importants.

Le *corps genouillé externe* est irrigué par la *choroïdienne antérieure*. Mais, d'autre part, il est sous la dépendance du pédicule thalamo-genouillé, branche de la *cérébrale postérieure*.

Les *radiations optiques*, à leur émergence du corps genouillé externe, partagent la vascularisation de ce ganglion. Mais au début de leur trajet, c'est-à-dire dans le segment rétro-lenticulaire de la capsule interne, elles ne dépendent que de la choroïdienne antérieure.

Après avoir traversé le segment rétro-lenticulaire de la capsule interne, les radiations optiques se dirigent en arrière, décrivant une courbe à concavité interne, qui contourne la face externe du carrefour du ventricule latéral et atteignent la face externe de la corne occipitale du ventricule latéral. Pendant tout ce trajet, les radiations sont entièrement sous la dépendance de l'*artère sylvienne*. Elles appartiennent au « territoire sylvien superficiel » et sont irriguées par les branches postérieures de la sylvienne (*artère pariétale postérieure, artère temporale postérieure et artère du pli courbe*). Ces vaisseaux « superficiels » pénètrent la convexité de l'hémisphère et atteignent, en profondeur, les radiations optiques.

Comme nous l'avons montré dans notre *Thèse* sur *l'hémianopsie en quadrant* (1914), après avoir contourné la face externe du carrefour ventriculaire, les radiations optiques se divisent en deux faisceaux indépendants.

Le *faisceau supérieur* chemine à la face supéro-externe de la corne occipitale du ventricule latéral et passe au-dessus de cette cavité épendymaire, avant d'aller s'épanouir sur la lèvre supérieure de la scissure calcarine. Le faisceau supérieur des radiations est irrigué par les branches de l'*artère sylvienne* que nous avons vues, tout à l'heure, vasculariser l'ensemble des fibres des radiations à la face externe du carrefour ventriculaire.

Le *faisceau inférieur* chemine à la face inféro-externe de la corne occipitale du ventricule latéral. Il passe au-dessous de cette cavité et s'épanouit sur la lèvre inférieure de la scissure calcarine. Le faisceau inférieur des radiations est situé à une faible distance de la face inférieure du lobe temporo-occipital, traversée par les ramifications de l'artère occipito-temporale moyenne, branche de l'*artère cérébrale postérieure*.

En résumé, le *faisceau supérieur des radiations optiques* dépend de la *sylvienne* et le *faisceau inférieur* dépend de la *cérébrale postérieure*.

Le *centre cortical de la vision* est localisé à la scissure calcarine. La portion sous-corticale des radiations optiques et l'écorce visuelle appartiennent au territoire de l'*artère cérébrale postérieure*, par l'intermédiaire de sa branche calcarine.

Diagnostic de l'artère atteinte et du siège de la lésion. — 1° *Hémianopsie isolée.* — Il est évident que si l'hémianopsie latérale homonyme est la seule manifestation neurologique d'une atteinte vasculaire, le diagnostic de localisation sera le plus souvent impossible.

Disons, cependant, qu'une hémianopsie latérale homonyme *droite complète* isolée est beaucoup plus en faveur d'une atteinte de l'artère cérébrale postérieure que d'une atteinte de la sylvienne. En effet, une hémianopsie sylvienne nécessite une ischémie de la partie postérieure de la convexité assez importante en étendue pour atteindre en profondeur les radiations optiques. Et on conçoit difficilement qu'une telle altération de l'hémisphère gauche puisse exister sans la moindre manifestation d'aphasie de Wernicke.

En ce qui concerne les *hémianopsies en quadrant* : lorsque le déficit visuel occupe régulièrement la totalité du quadrant supérieur ou du quadrant inférieur, sans empiéter sur le quadrant sus ou sous-jacent, il est éviden qu'il ne peut s'agir d'une lésion corticale. On conçoit difficilement une altération vasculaire strictement localisée et limitée à l'une des deux lèvres de la scissure calcarine. Un hémianopsie en quadrant régulier est en faveur d'une atteinte des radiations. Comme

nous venons de le voir, les radiations sont divisées en deux faisceaux indépendants, situés à une certaine distance l'un de l'autre et ayant une vascularisation différente. En présence d'une hémianopsie en quadrant inférieur, on mettra en cause l'artère sylvienne. Tandis qu'il faudra attribuer à l'artère centrale postérieure les hémianopsies en quadrant supérieur.

2° *Syndromes hémianopsiques.* — Le plus souvent, l'hémianopsie vasculaire est associée à d'autres symptômes neurologiques, et le tableau clinique constitue un « syndrome » qui permet le diagnostic de l'artère en cause et d'apprécier l'étendue du territoire altéré.

Charles Foix et ses élèves ont étudié et précisé ces syndromes. Rappelons les thèses de Masson, de Maurice Lévy et de Mme Schiff-Wertheimer.

A. *Artère choroïdienne antérieure.* — Comme nous l'avons vu, cette artère, qui vascularise la bandelette optique, ne fait que contribuer à l'irrigation du corps genouillé externe. Et les radiations n'occupent son territoire que dans le segment rétro-lenticulaire de la capsule interne.

Il est évident que, dans l'étude clinique des hémianopsies, cette petite artère n'a pas l'importance de la sylvienne ou de la cérébrale postérieure.

Rappelons, cependant, qu'une hémianopsie droite, associée à une hémiplégie et à une hémianesthésie droites, sans troubles aphasiques, a permis à Charles Foix de diagnostiquer l'atteinte de l'artère choroïdienne antérieure, dans un cas de ramollissement vérifié à l'autopsie et par l'examen des coupes sériées. Mais il est évident que, si le syndrome s'était manifesté à gauche, l'absence de troubles aphasiques n'aurait pas permis d'éliminer aussi facilement un ramollissement sylvien.

B. *Artère sylvienne.* — La sylvienne n'intervient pas dans l'irrigation de l'écorce visuelle. Dans les ramollissements sylviens, le déficit hémianopsique est toujours dû à une atteinte des radiations optiques, qu'il s'agisse de l'ensemble des radiations en avant ou du faisceau supérieur en arrière (hémianopsie en quadrant inférieur).

Un ramollissement sylvien total produirait, évidemment, un syndrome hémianopsique. Mais, peu compatible avec la survie du malade, ce syndrome a, ici, peu d'intérêt clinique.

L'atteinte du territoire sylvien superficiel, et surtout des branches postérieures, doit retenir notre attention. Dans un ramollissement étendu du territoire superficiel, l'hémianopsie sera accompagnée d'une hémiplégie. Si l'hémianopsie est droite, on constatera, en outre, l'aphasie de Broca, l'aphasie de Wernicke et souvent l'apraxie.

Dans le ramollissement localisé aux branches postérieures de la sylvienne, l'hémiplégie manque. L'hémianopsie droite sera accompagnée de troubles aphasiques de Wernicke et d'apraxie.

Ce sont ces mêmes branches postérieures de la sylvienne qui irriguent le faisceau supérieur des radiations. La constatation d'une hémianopsie en quadrant inférieur typique régulier permet de confirmer qu'il s'agit d'un syndrome sylvien.

Rappelons, à ce propos, les observations d'hémianopsies en quadrant que nous avons publiées au *Congrès des Sociétés d'oto-neurologie* (1928), et dans lesquelles nous avons opposé les spasmes de l'artère sylvienne aux spasmes de l'artère cérébrale postérieure.

C. *Artère cérébrale postérieure.* — Le territoire superficiel de la cérébrale postérieure comprend toute la face inférieure et la face interne du lobe occipital, et à la face externe de l'hémisphère, la moitié inférieure du lobe occipital. Ce territoire déborde sur les circonvolutions temporales.

Il comprend : l'*écorce visuelle* tout entière et le *faisceau inférieur des radiations*, qu'il atteint par la face inférieure de l'hémisphère.

Mais, par ses branches pédonculaires, thalamiques et sous-thalamiques, l'artère cérébrale postérieure irrigue, en outre, le faisceau pyramidal, la voie sensitive principale, la voie cérébelleuse (par le pédoncule cérébelleux supérieur et le noyau rouge), le corps genouillé externe, la bandelette optique, les tubercules quadrijumeaux antérieurs et les noyaux gris de la région sous-optique (et aussi les noyaux du IIIe et du IVe).

Une atteinte de tout le territoire de la cérébrale postérieure ne pourrait être qu'exceptionnelle. D'ailleurs, les nombreuses anastomoses que cette artère contracte avec les artères voisines ne permettraient pas la réalisation d'un syndrome total.

Sous le nom de « syndromes de l'artère cérébrale postérieure », Charles Foix, Hillemand et Masson, ont décrit des syndromes subtotaux et des syndromes partiels. A la suite d'un ictus, on constate, suivant le siège et l'étendue du territoire ischémié, des signes différents. Dans les « symptômes antérieurs », on pourra observer une hémiplégie légère, avec troubles sensitifs marqués et souvent choréo-athétose, réalisant un syndrome thalamique, qui pourra être complet (tandis que les lésions de la sylvienne entraînent plutôt une grosse hémiplégie, avec troubles sensitifs peu importants). On aura quelquefois à observer une hémiplégie cérébelleuse associée à une paralysie nucléaire parcellaire de la IIIe paire ou une paralysie de la IVe paire.

Les « symptômes postérieurs » de la cérébrale postérieure se manifestent surtout par l'hémianopsie. Celle-ci sera complète si les lésions sont assez étendues. L'hémianopsie droite s'accompagne souvent de troubles aphasiques, caractérisés surtout par la prédominance de l'alexie pure, qui, comme l'a montré Foix, témoigne de l'atteinte de la région du splénius.

Dans les cas de lésions cortico-sous-corticales très circonscrites, on constatera des hémianopsies partielles les plus diverses (scotomes ou secteurs), prédominant sur le quadrant inférieur ou sur le quadrant supérieur, suivant le siège du territoire calcarin atteint.

Enfin, une atteinte limitée de la cérébrale postérieure pourra produire une hémianopsie en quadrant régulier. Il s'agira toujours du quadrant supérieur. Et, dans ce cas, il ne s'agira plus de lésions limitées à l'écorce calcarine, mais d'une ischémie de la face inférieure du lobe occipital intéressant en profondeur le faisceau inférieur des radiations optiques.

REVUE ANNUELLE

L'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE EN 1937

PAR

L. DUFOURMENTEL et **A. BUREAU**

MÉTHODES GÉNÉRALES

La question de l'anesthésie générale a donné lieu à un certain nombre de travaux. Lemaître et Leroux-Robert (1) communiquent leur excellente impression sur le *rectanol*, en particulier pour les malades âgés. André Bloch (2), en ce qui concerne *l'évipan*, donne au contraire une impression plutôt défavorable sur son emploi dans notre spécialité. On retrouvera les mêmes impressions dans la thèse de François Thierry (3).

L'anesthésie *endotrachéale* est de nouveau recommandée par Monod, Aubin et Thierry (4), cependant que Martinaud (5) recommande le *protoxyde d'azote* pour les petites opérations.

En résumé, il semble qu'un mouvement de plus en plus marqué se fasse en faveur des anesthésies par d'autres méthodes que l'inhalation. Personnellement, nous avons déjà eu l'occasion de rendre compte que, depuis environ cinq ans, nous employons à peu près uniquement, comme méthode d'anesthésie générale, le *rectanol* et que, sur une pratique qui dépasse certainement le millier, nous avons eu une seule fois une rectite hémorragique, qui fut d'ailleurs de très courte durée. Dans l'ensemble, nous obtenons des anesthésies totales, parfaitement suffisantes dans l'immense majorité des cas et qui présentent cet avantage de pouvoir être complétées sans aucun danger par l'anesthésie locale si l'on veut s'en servir seulement comme anesthésie de base.

L'emploi de la *curiethérapie* dans le traitement

(1) LEMAITRE et LEROUX-ROBERT, Soixante-cinq anesthésies au rectanol en oto-rhino-laryngologie (*Soc. laryng. hôp. Paris*, 6 juillet 1936).

(2) ANDRÉ BLOCH, Anesthésie par les barbituriques en oto-rhino-laryngologie (*Soc. franc. d'anesth. et d'anal.*, 14 mai 1936).

(3) FRANÇOIS THIERRY, Contribution à l'étude de l'anesthésie prolongée à l'évipan sodique (*Thèse Paris*, 1936, p. 248, Le François, édit.).

(4) ROBERT MONOD, AUBIN et THIERRY, L'anesthésie par intubation endotrachéale et endobronchique. Instrument. et technique (*Anesth. et analg.*, t. II, 1936), p. 422-464.

(5) MARTINAUD, L'anesthésie générale et l'analgésie dans les petites interventions oto-rhino-laryngologiques, appareil « Martinaud-Claudel » (*IIIe Congrès internat. d'oto-rhino-laryngologie*, Berlin, août 1936, rés. *Ann. oto-laryngol.*, 1936, n° 9, p. 963).

des tumeurs des voies respiratoires supérieures a fait l'objet d'un long rapport au IIIe Congrès international d'oto-rhino-laryngologie à Berlin (1). On y retrouvera des notes intéressantes sur l'emploi de la *télécuriethérapie* et sur l'association de la chirurgie et de la radiumthérapie.

Une partie assez négligée de l'oto-rhino-laryngologie est mise au point par Bonnet-Roy, Bouchet, Caussé, Jacod et Moulonguet (2) : c'est l'évaluation des taux d'incapacité dans les expertises. Ils proposent pour une surdité bilatérale totale 60 p. 100 d'incapacité et pour une surdité unilatérale 10 p. 100. On se reportera avec intérêt au barème complet proposé par ces experts.

LARYNX

Le professeur Laskiewicz (de Poznan) (3) a publié une intéressante contribution au tableau clinique des fractures et des luxations des cartilages laryngés.

Plus fréquentes chez l'adulte que chez les sujets jeunes ou âgés, les fractures du larynx siègent le plus souvent au niveau des cornes supérieures et inférieures du cartilage thyroïde, et sur la partie antéro-latérale du cartilage cricoïde. Elles sont causées par des contusions de la face antérieure du cou, qui compriment le larynx sur le plan vertébral. Les pressions latérales de l'organe (étranglement) déterminent les mêmes fractures.

Cliniquement, les symptômes de ces fractures sont : l'enrouement, ou même l'aphonie complète, avec dyspnée, cyanose et toux. En outre, il y a perte instantanée de connaissance et sueur froide. Les hémorragies sous-périchondrales et sous-muqueuses provoquent parfois une tuméfaction de la muqueuse et s'accompagnent de symptômes de sténose. On observe, en outre, des œdèmes et de l'emphysème sous-muqueux de l'orifice du larynx et des parois du pharynx, et de l'emphysème sous-cutané. Les signes physiques sont d'abord l'aplatissement du larynx, l'effacement des contours par l'emphysème, la crépitation des fragments cartilagineux.

L'examen laryngoscopique et la radiographie doivent évidemment compléter l'examen clinique. Si les fractures simples ont en général une évolution favorable (à condition que le traitement ait été promptement exécuté), les fractures graves donnent souvent lieu à des complications pulmonaires ou à des médiastinites d'un pronostic très sombre. La suppuration prolongée des fragments cartilagineux, chez les malades non opérés, est suivie d'une périchrondrite qui aboutit toujours à un phlegmon périlaryngé ou à une médiastinite mortelle.

Les luxations isolées (sans fracture concomitante) sont très rares. Celle qui a surtout fait l'objet de communications est la luxation du cartilage aryténoïde.

Fractures et luxations commandent impérieusement le même traitement : procéder à une trachéotomie et pratiquer, par laryngofissure, l'extraction des fragments isolés de cartilages, le tamponnement du larynx, l'immobilisation des fragments remis en bonne place, ou des cartilages dont la luxation a été réduite.

Fort belle étude du professeur J. Ducuing et de L. Ducuing (4), sur les *tumeurs malignes de la corde vocale*. Les auteurs considèrent « l'épithélioma spino-cellulaire à globes cornés qui prend naissance sur la partie moyenne de la corde vocale évolue avec une très grande lenteur, reste longtemps strictement intrinsèque, ne s'accompagne pas d'adénopathie et offre, au point de vue de sa curabilité, des possibilités chirurgicales exceptionnelles ». Ces tumeurs « ne comportent qu'une seule thérapeutique : la chirurgie, en tenant compte de ce fait qu'il y a toujours lieu de pratiquer l'intervention du degré supérieur à celui qui semblerait indiqué par l'étendue des lésions ».

Un important travail élaboré dans le service du Dr Rouget par Lemariey (5) traite des dyspnées aiguës laryngées et laryngo-trachéales de l'enfance. L'auteur passe en revue les différentes causes de ces dyspnées et met en premier naturellement la laryngite striduleuse, la laryngite diphtérique, la laryngite de la rougeole et les différents spasmes. Il passe en revue les différentes causes d'erreur dans l'établissement du diagnostic. Il termine par un tableau récapitulatif de tous les éléments de diagnostic.

Les études poursuivies depuis longtemps par Jean Tarneaud sur la physiologie de la voix et les différents troubles fonctionnels du larynx sont complétées par une étude du rôle joué par les bandes ventriculaires dans les cas de carence

(1) TORRIGIANI et PALUMBO, Curiethérapie des tumeurs malignes des premières voies respiratoires supérieures (Rapport au IIIe Congrès internat. d'oto-rhino-laryngologie, Berlin 1936 ; in *Zeitschr. f. Hals.*, t. XL, n°s 1 et 3, p. 44-133).

(2) BONNET-ROY, BOUCHET, CAUSSÉ, JACOD et MOULONGUET, L'unification des taux d'incapacité dans les expertises otologiques (*Ann. oto-laryngol.*, 1936, n° 9, p. 901-905).

(3) *Revue de laryngologie-otologie-rhinologie*, juillet août 1936.

(4) *Revue de laryngologie-otologie-rhinologie*, novembre 1936.

(5) LEMARIEY, Les dyspnées aiguës laryngées et laryngo-trachéales de l'enfance (*Annales d'oto-laryngologie*, n° 5, mai 1937).

des eordes vocales (1). L'auteur montre que certaines dysphonies tiennent au déplaeement exagéré des bandes ventrieulaires vers la ligne médiane et passe en revue les différents moyens thérapeutiques qui pourront être employés : la médieation générale antispasmodique et la diathermie locale peuvent parfois suffire s'il s'agit de mauvaises habitudes museulaires. Le traitement réédueateur après repos voeal suffisamment prolongé est indiqué. Dans eertains eas, le bloeage anesthésique préalable est néeessaire. Il est enfin des eas qui ressortissent plutôt à la psyehothérapie qu'à la physiothérapie.

Signalons eneore les travaux de Portmann, Mathey-Cornat et Rousset (2) sur la radiographie du larynx, méthode assez nouvelle en phoniatrie et eapable de fournir des indieations utiles sur les différentes variétés de larynx au point de vue tessiture et sur les fautes commises dans la pratique du chant.

FOSSES NASALES

Rapportant 10 observations personnelles de mueoeèle ethmoïdale, le professeur Laskiewiez (de Poznan) (3) rappelle les symptômes eliniques de eette affeetion : symptômes nasaux, symptômes orbitaires et oeulaires, symptômes sinusaux et endocraniens. Au point de vue pratique, le professeur polonais note que les kystes uniloculaires se laissent extirper par voie endonasale, et que, par eontre, les grands kystes multiloeulaires exigent une intervention par voie externe.

Confirmant les eonelusions qu'il avait antérieurement formulées à ee sujet, le professeur Eseat (4) rappelle qu'en présenee d'une névrite papillaire ou rétro-bulbaire menaçant la vision il n'est pas indispensable, pour légitimer une intervention sur la fosse nasale et les eavités pneumatiques contiguës, d'avoir relevé une lésion propathique manifeste de ees organes. La résection du eornet moyen *normal* suivie de l'ouverture large du sinus sphénoïdal *normal* peut suffire pour provoquer et aeeélérer la résolution de la névrite optique. Le eoneours rhino-chirurgieal doit done être rapidement réelamé, en pareil eas, par les ophtalmologistes.

La présenee, dans l'étage ethmoïdal, de petits polypes livides sertis de granulations rouges, ehez un sujet robuste ayant dépassé la einquantaine, oriente volontiers le diagnostie vers une manifestation syphilitique ou eaneéreuse. Le professeur Jaeques (5) rapporte une observation où eette idée première dut être éeartée après vérifieation histologique. Il s'agissait d'une loealisation tubereuleuse, qu'en raison de son analogie elinique avee un fibrome à évolution antérieure (obstruetion totale des fosses nasales par une masse polypoïde lardaeée et saignante, à peine mobilisable au stylet), l'auteur a dénommée : *fibroïde tuberculeux* des fosses nasales.

Intéressante eommunieation de technique ehirurgicale eonecrnant le sinus frontal et l'ethmoïde par Mathis (de Kaunas) (6). L'auteur aborde la région par voie sous-périostée, dont les avantages sont : exeellents résultats esthétiques (suppression de la eieatriee de la faee) ; élargissement eonsidérable de la plaie opératoire, obtenu par la résection de la branche montante du maxillaire supérieur ; possibilité de réséquer en totalité la paroi inférieure du sinus frontal ; création d'une large eommunication sinuso-nasale ; curettage radieal de toutes les eellules ethmoïdales.

Un important travail de Hautant (7) sur l'allergie nasale permet de se guider dans le dédale des affeetions spasmodiques de la fosse nasale. L'auteur passe en revue les côtés exogènes ou endogènes de sensibilisation nasale et montre que le traitement, dans les affeetions spasmodiques, doit être à la fois spéeifique en combattant les causes d'allergie, désensibilisateur et modifieateur du terrain. On arrive ainsi à retrouver les études des auteurs américains qui, depuis longtemps, s'efforeent d'établir un traitement spéeifique des différents coryzas spasmodiques compliqués ou non de sinusite et de retrouver, par les tests eutanés, l'allergène dont la connaissanee permettra seule la véritable désensibilisation.

PHARYNX

Le professeur Benjamins (de Groningue) (8) a traité, par l'électro-coagulation, 9 eas de fibromes naso-pharyngiens (fibromes saignants de la puberté maseuline). Les bons résultats qu'il a obtenus leur font préférer eette méthode à tous les autres procédés (ehirurgie, radiothérapie ou électrolyse).

(1) JEAN TARNEAUD, Affections voeales et bandes ventrieulaires (*Annales d'oto-laryngologie*, n° 4, avril 1937).

(2) PORTMANN, MATHEY-CORNAT et ROUSSET, Contribution à l'étude de la radiographie en phoniatrie (*Revue laryngolog.*, t. LVII, n° 8, p. 845-897 et n° 9, p. 1015-1054, 1936).

(3) *Revue de laryngologie-otologie-rhinologie*, juin 1936.

(4) *Revue de laryngologie-otologie-rhinologie*, février 1937.

(5) *Annales d'oto-laryngologie*, 1936, n° 8.

(6) *Annales d'oto-laryngologie*, 1936, n° 7.

(7) HAUTANT, Allergie nasale (sensibilisation nasale) (*Rev. méd. franc.*, t. XVII, 1936, n° 7, p. 617-647).

(8) *Revue de laryngologie-otologie-rhinologie*, novembre 1936.

Méric (1) a étudié, dans le service du professeur Portmann, le *traitement des tumeurs malignes de la face et du bucco-pharynx par la thermocautérisation*. Ses conclusions sont les suivantes :

Pour les cas désespérés, hors de toute ressource chirurgicale, et en tant que moyen unique de traitement, la méthode permet d'aborder des tumeurs infectées de cavités difficilement accessibles au bistouri.

Dans ces cas relativement limités, elle peut arriver à détruire et à circonscrire une tumeur, même chirurgicalement inextirpable.

Elle est une excellente méthode adjuvante et complémentaire des exérèses chirurgicales et d'application immédiate en cours d'opération.

La facilité d'application permet d'apporter son action aussi souvent qu'il sera utile, donc au fur et à mesure des récidives, avec le minimum de danger et de gravité.

Elle favorise l'action des radiations en leur assurant, par la création d'une voie d'accès sur une cavité profonde, le maximum de chances pour la curabilité de la lésion cancéreuse inopérable.

Les *tumeurs malignes de la ceinture crico-pharyngée* sont rares. J. et L. Ducuing (2) en ont observé 7 cas. C'étaient des épithéliomas spino-cellulaires à globes cornés ou des épithéliomas moins évolués, atypiques et baso-cellulaires. Le tiers des cas a été observé chez la femme (contrairement au cancer du sinus périforme, très voisin, presque exclusivement masculin). Ces tumeurs évoluent macroscopiquement vers les voies aériennes lorsqu'elles sont rétro-cricoïdiennes, vers les voies alimentaires lorsqu'elles naissent sur la paroi postérieure de l'hypopharynx. La symptomatologie se divise en trois périodes, dont chacune est dominée par un trouble fonctionnel ou général : période de début, dysphagique ; période d'état, dyspnéique ; période terminale, cachectique. Ce diagnostic clinique est aidé par la radiographie et confirmé par la biopsie, qui doit être systématiquement pratiquée : ainsi éliminera-t-on la syphilis, la tuberculose et les affections banales de l'hypopharynx, susceptibles parfois de donner le change. Leur pronostic est fatal : le traitement repose uniquement sur la radiothérapie, qui est inopérante.

La *granulie pharyngo-laryngée* porte classiquement le nom de maladie d'Isambert. Le professeur Jacques (3) propose de joindre à cette affection l'*angine scrofuleuse* fréquente et curable caractérisée essentiellement par une ulcération unique à fond plat et à bords peu saillants, à extension lente et progressive intéressant presque toujours le pilier postérieur du voile, presque complètement indolente et à marche chronique, de durée indéfinie en l'absence d'une thérapeutique efficace. Le professeur de Nancy réunirait volontiers cette angine scrofuleuse et la granulie pharyngo-laryngée sous le vocable de : « Les maladies d'Isambert ».

Le professeur Camuryt (4) attire l'attention des chirurgiens sur trois points essentiels du traitement opératoire des *fibromes saignants* de la puberté masculine : nécessité de pratiquer des transfusions de sang pur avant l'opération ; nécessité d'utiliser l'anesthésie loco-régionale ; nécessité enfin d'emprunter la voie trans-maxillo-nasale, voie large, à ciel ouvert, seule susceptible de donner le jour suffisant et la sécurité indispensable. (On a lu ci-dessus que les préférences du professeur Benjamins vont à l'électro-coagulation.)

OREILLES

Rabinovitch (de Rostow-sur-le-Don) (5) a consacré une solide étude à la rœntgenthérapie des otites purulentes chroniques, et apporte les conclusions suivantes :

La radiothérapie des otites purulentes chroniques est une méthode positive de traitement qui peut être largement employée. Elle n'est pas traumatisante et ne donne pas de complications (furoncles, dermatites, etc.). Elle agit probablement en intensifiant le développement du tissu conjonctif autour du foyer inflammatoire. Elle peut être employée : dans toutes les affections de l'oreille où un traitement conservateur est désirable ; dans les cas où le chirurgien ne peut enlever tout le foyer purulent ; dans les processus de carie profonde ou superficielle ; dans les fistules et plaies post-opératoires lentes à cicatriser.

Les complications endocraniennes des otites suppurées ont suscité de très nombreux travaux.

Bratesco et Moga (de Bucarest) (6) ont relaté un cas d'otite pneumococcique, compliquée de mastoïdite. Quarante-huit heures après l'opération, apparaissent des signes de méningite pneumococcique subaiguë, qui s'atténuent en trois semaines et disparaissent complètement

(1) *Revue de laryngologie-otologie-rhinologie*, juillet-août 1936.

(2) *Revue de laryngologie-otologie-rhinologie*, décembre 1936.

(3) *Annales d'oto-laryngologie*, 1937, n° 3.

(4) *Annales d'oto-laryngologie*, 1937, n° 3.

(5) *Revue de laryngologie-otologie-rhinologie*, juin 1936.

(6) *Annales d'oto-laryngologie*, 1936, n° 6.

sous l'influence de l'urotropine (2 grammes par jour, en injections intraveineuses).

Piquet et Decoulx (de Lille) (1) ont communiqué à la Société laryngologique des hôpitaux de Paris une observation d'abcès otitique, avec thrombose du sinus caverneux, dont la guérison ne fut obtenue qu'au prix de quatre interventions successives, échelonnées du 27 mars au 7 mai 1935. Ils insistent sur la nécessité des larges craniectomies dans certaines variétés d'abcès cérébraux.

Nombre d'abcès cérébelleux d'origine otitique, soupçonnés cliniquement, échappent à de multiples ponctions exploratrices. Ces insuccès sont presque toujours liés à une exploration incomplète. On comprend donc l'intérêt des recherches que vient d'effectuer Rambert (de Rouen) (2), qui, à la suite de nombreuses mensurations, propose une exploration complète et méthodique des lobes cérébelleux, en avant et en arrière du sinus latéral, et indique, pour ces manœuvres, des repères anatomiques précis.

C'est aux abcès encéphaliques en oto-rhinologie qu'avait été consacré le IV[e] Congrès de la Societas oto-rhino-laryngologica latina, tenu à Bruxelles en 1935. Les rapports qui y furent présentés et les communications qui y furent faites témoignent, par leur nombre et leur valeur, de l'importance et de l'intérêt du sujet. Ceux de nos lecteurs que cette question est particulièrement susceptible de retenir trouveront, dans *L'oto-rhino-laryngologie internationale* de 1935 et 1936 (en particulier dans les numéros de juillet et août 1936) un compte rendu détaillé du congrès et de nombreuses études complètes, communiquées par les rapporteurs et les congressistes.

Ces abcès encéphaliques ont aussi été l'objet d'une étude de Piquet et Minne (de Lille) (3). Les auteurs concluent que l'abcès cérébral ou cérébelleux est souvent consécutif à une lésion osseuse absolument latente, polymicrobienne (les abcès à streptocoques sont très graves). Il faut distinguer, tant au point de vue anatomique qu'au point de vue chirurgical, les abcès uniques et les abcès diffus, forme très grave qui constitue un véritable phlegmon diffus du cerveau. Un seul symptôme clinique est constant : la céphalée. Ensuite vient la torpeur intellectuelle, plus tardive. Le traitement doit consister d'abord à traiter le foyer osseux. Après dénudation de la dure-mère, la palpation de celle-ci permet à coup sûr de reconnaître l'existence d'un abcès sous-jacent — et de l'inciser dans le foyer. Le pronostic est bon dans les abcès uniques ; médiocre ou désastreux dans les abcès multiples.

C'est encore à l'abcès cérébral que Piquet et Boury (de Lille) (4) ont consacré une importante étude histologique, abondamment illustrée. L'examen de coupes nombreuses pratiquées sur les cerveaux de 3 sujets morts d'abcès cérébral, et sur deux pièces opératoires, ont permis des constatations importantes, concernant la période de latence, la voie de propagation de l'infection de la dure-mère à la masse cérébrale, le mécanisme de production des abcès secondaires et de l'infection méningée, etc.

Enfin, Bozzi (de Milan) (5) a fait, sur le lapin, de nombreuses expériences destinées à l'observation des réactions méningées et cérébrales en présence d'un corps étranger (en l'espèce, tubes de caoutchouc) et sous l'action de la teinture d'iode en application locale. Il se proposait, par cette expérimentation, de contribuer à la solution du problème : incision large ou incision limitée des méninges pour l'ouverture d'un abcès encéphalique. Tout en tenant compte d'un certain éclectisme, il croit pouvoir conclure de ses recherches que, dans la plupart des cas, l'emploi de la méthode de Lemaître est justifié.

Le professeur Alonso et son assistant, D[r] Chiarino (6), ont été conduits à penser que l'*otosclérose* pouvait être d'origine hormonale et, peut-être, parathyroïdienne. Ils ont expérimenté, dans ce sens, sur des lapins : les résultats seront publiés ultérieurement. Ils ont pratiqué la parathyroïdectomie gauche ou la ligature des artères thyroïdiennes inférieures gauches sur 7 malades otoscléreux. 6 d'entre eux ont été améliorés. Ils ont trouvé que les otoscléroses sont souvent de souche tuberculeuse, et ont traité un certain nombre de malades par le vaccin anti-alfa de Ferran et le calcium-vigantol, avec des améliorations marquées sur beaucoup d'entre eux.

XLI[e] CONGRÈS FRANÇAIS D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Au congrès tenu à Paris, en octobre dernier, sous la présidence de M. Baldenweck, les deux rapports traditionnels furent consacrés à la syphilis du larynx et au traitement chirurgical des sinusites fronto-ethmoïdales.

Rebattu et Mounier Kuhn (de Lyon), rapporteurs du premier sujet, ont envisagé successivement la syphilis acquise du larynx, puis la syphilis héréditaire, enfin les paralysies laryngées

(1) *Annales d'oto-laryngologie*, 1936, n° 6.
(2) *Annales d'oto-laryngologie*, 1936, n° 6.
(3) *Annales d'oto-laryngologie*, 1936, n° 10.
(4) *Annales d'oto-laryngologie*, 1936, n° 11,
(5) *Annales d'oto-laryngologie*, 1937, n° 2.
(6) *Revue de laryngologie-otologie-rhinologie*, décembre 1936.

d'origine syphilitique. Ils concluent que deux principes directeurs doivent guider le traitement de la syphilis laryngée. Le premier, c'est que le malade doit, avant tout, être soigné comme un syphilitique ; le second, c'est qu'il faut non seulement respecter la fonction vocale, mais surtout la fonction respiratoire. Si donc, malgré le traitement médical appliqué et soigneusement surveillé, on peut craindre que le malade ne soit exposé à une asphyxie brutale, on ne doit pas hésiter à pratiquer une trachéotomie préventive de sécurité.

Le deuxième rapport avait été confié à Aubin et Maduro. Limité dans son objet, puisqu'il s'attaquait à l'étude des techniques opératoires des sinusites fronto-ethmoïdales, ce rapport intéresse moins le praticien général auquel est surtout destinée cette rapide revue. Retenons-en ici que tout procédé opératoire doit satisfaire aux trois conditions suivantes :

1° Permettre l'exploration et le traitement de la totalité du sinus ;

2° Être esthétique ;

3° Permettre le drainage du sinus et sa communication constante avec la fosse nasale.

Trois méthodes groupent les différents procédés :

Voie externe ; voie endo-nasale ; voie mixte, endo-externe.

A côté du Congrès français, il faut signaler l'important rapport de Hautant au Congrès international de Berlin (1). On y trouve précisées les différentes indications thérapeutiques dans le cancer laryngé, réservant le cancer vestibulaire à la radiothérapie, le cancer des cordes vocales à la chirurgie conservatrice, le cancer de la cavité ventriculaire à la laryngectomie totale.

(1) HAUTANT, La radiothérapie des cancers intralaryngés. Ses indications et celles de la chirurgie (Rapport au III[e] Congrès international d'oto-rhino-laryngol., Berlin, 1936 ; in *Zeitschr. f. Hals.*, t. XI, fasc. 1-3, 1936, p. 15-29).

ADÉNOPHLEGMONS ET ADÉNOPATHIES SUBAIGUËS D'ORIGINE BUCCO-DENTAIRE

PAR

le Dr F. BONNET-ROY

Chaque fois qu'un ganglion sous-maxillaire apparaît, le réflexe immédiat du médecin est d'examiner la bouche, et il a raison. Quand son examen ne lui révèle rien d'anormal, il adresse son malade au dentiste qui, lui aussi, bien souvent, ne trouve rien non plus.

Dans d'autres cas, au contraire, une lésion de la muqueuse buccale est évidente. Le rapport de cause à effet entre cette lésion et l'adénopathie ne semble faire aucun doute, et, cependant, dans la première hypothèse comme dans la seconde, lorsqu'on ne trouve aucune porte d'entrée apparente aussi bien que lorsqu'on en décèle une, l'adénopathie, dans les deux cas, est de même nature.

Une observation récente illustrera facilement cette proposition.

Le 4 février dernier, on me conduit une fillette de huit ans, d'assez bel aspect, mais que sa mère me dit être fatiguée. Elle a quelques ganglions cervicaux et, à la région sous-maxillaire gauche, un ganglion de volume d'une grosse amande, tendu, avec, au centre, un point qui menace de suppurer. Les gencives sont légèrement congestionnées.

Je revois l'enfant deux jours après. Elle a une gingivite marquée au niveau des incisives inférieures gauches. Son médecin et un consultant, pédiatre distingué, me demandent de traiter la gingivite. Pour eux, comme pour la famille, il ne fait aucun doute que l'adénopathie est secondaire à la gingivite, bien que celle-ci soit apparue, du moins de façon nette, après la tuméfaction ganglionnaire. Cette adénopathie a tous les caractères d'une affection « tiède » et non pas d'un adénophlegmon aigu.

Plus d'un mois se passe. Je n'entends plus parler de la petite malade. Le 15 mars, on me la conduit de nouveau. L'adénopathie est nettement fluctuante. Le médecin de l'enfant, persuadé de la nature aiguë de l'affection et soupçonnant le streptocoque, lui a donné du rubiazol. Je fais immédiatement un drainage fili-

forme avec un crin de Florence. En prélevant du pus, je préviens l'entourage qu'il sera amicrobien, mais je demande une inoculation au cobaye.

Les jours suivants, le pus s'écoule, la tuméfaction diminue ; il persiste une fistulette. L'enfant est envoyée à la montagne, après application de rayons ultra-violets qui ne donnent qu'un maigre résultat. Je n'avais pu obtenir les quelques séances de radiothérapie que j'avais préconisées. Dans les délais normaux, on sacrifie le cobaye qui est tuberculisé. L'examen du pus avait été négatif, comme je l'avais prévu.

En résumé, adénopathie cervicale tuberculeuse, réchauffée par un accident gingival banal, mais qu'il fallait traiter comme une adénopathie tuberculeuse, qui a évolué comme telle, de façon traînante, et dont la durée a dépassé de plusieurs mois l'épisode buccal.

J'ai observé des cas de ce genre à maintes reprises (1). Chaque fois, l'erreur initiale s'est répétée. On a attribué à une infection gingivale, ou même dentaire ou pharyngée, l'adénopathie cervicale constatée évoluant vers la suppuration.

Dans quelle mesure cette infection intercurrente influence-t-elle la marche de l'adénopathie ?

Puisqu'il se rencontre des adénopathies cervicales suppurées de nature tuberculeuse, sans aucune lésion apparente de la muqueuse bucco-pharyngée et encore moins de la denture, on pourrait soutenir que, dans les cas où on en observe, on est simplement victime d'une erreur pathogénique. On serait d'autant plus fondé à soutenir cette opinion que le pus, dans les cas où il existe une lésion buccale infectée, est amicrobien. Sans aller aussi loin, néanmoins, on peut admettre que la moindre érosion de la muqueuse suffit à provoquer le réchauffement d'une adénopathie jusque-là discrète, latente et méconnue. La dent, par elle-même, n'y est pour rien naturellement, malgré les écrits de quelques cliniciens obstinés. Nous rencontrons tous les jours, chez les enfants et chez les adultes, des cavités buccales présentant des caries multiples et négligées, et sans la moindre adénopathie.

Il faut, pour réchauffer le ganglion, une lésion de la muqueuse buccale ou pharyngée, de la gencive le plus souvent. Cette lésion est souvent minime. C'est, parfois, la poussée de gingivite qui accompagne l'éruption de la dent de douze ans ou, mieux encore, l'accident « muqueux » de la dent de sagesse.

Quoi qu'il en soit, l'évolution de l'adénopathie, subaiguë, tiède, apyrétique ou peu fébrile, et qui ne cède qu'à un traitement prolongé, n'a rien de commun avec celle de l'adénophlegmon, affection essentiellement aiguë, fébrile, et qui se résout rapidement après l'incision. Ces adénophlegmons posent, d'ailleurs eux aussi, une question pathogénique qui soulève encore des discussions. De nombreux cliniciens persistent à incriminer la dent, bien que les accidents dentaires de la mâchoire supérieure n'en donnent jamais. Si on admet l'origine ostéopathique des phlegmons dentaires supérieurs, on ne conçoit pas très bien qu'on discute encore l'origine ostéopathique des phlegmons dentaires inférieurs. Ceci rappelé, il n'en demeure pas moins qu'il existe des adénophlegmons sous-maxillaires d'origine bucco-dentaire, mais à condition que l'infection provienne des parties molles. Que cette infection accompagne et complique un accident dentaire, le cas est fréquent, mais la dent n'est pas en cause par elle-même. Les phlegmons d'origine dentaire sont des ostéophlegmons, il suffit pour s'en convaincre de les inciser et d'explorer la plaie avec une pince qui perçoit nettement l'os dénudé, sensation que ne donne jamais l'incision d'un adéno phlegmon. J'en ai eu la confirmation tout récemment, de façon évidente. Une jeune femme m'est adressée par son dentiste, trois semaines après l'extraction laborieuse d'une dent de sagesse incluse. La plaie opératoire buccale est parfaitement propre, la gencive est nette, il n'y a aucun suintement suspect, on ne perçoit ni séquestre, ni esquilles, ni point osseux dénudé. Il n'y a pas de trismus. La région sous-maxillaire est cependant le siège d'une tuméfaction chaude, tendue, avec rougeur et infiltration de la peau. Le lendemain, l'incision évacue un verre à madère de pus franc, bien lié. On ne perçoit aucun point osseux dénudé à l'exploration de la plaie cervicale. Après trois jours de drainage, cette plaie se cicatrise rapidement. Il s'agit là d'un adénophlegmon consécutif à l'inoculation des parties molles au cours de l'extraction de la dent

(1) *Oto-rhino-laryngologie internationale*, 1933, n° 11, p. 806 (en collaboration avec GRIPPON DE LA MOTTE) et *Bulletin médical*, 1934, n° 6, p. 95.

incluse et qui a mis trois semaines à évoluer, alors qu'un ostéophlegmon eût suivi de quelques jours au plus l'intervention dentaire.

Il nous reste, pour en revenir aux adénopathies cervicales réchauffées, à préciser d'un mot le traitement qui nous semble le meilleur.

Là, pas d'incision, mais une ponction avec mise en place d'un drainage filiforme, suivie, au bout de quelques jours, d'un traitement radiothérapique, associé, si on veut, aux rayons ultra-violets. Je me suis trouvé bien, en outre, de l'antigène de Boquet et Nègre, employé suivant la technique que préconisent ces auteurs, c'est-à-dire en commençant par 4 ou 5 injections de 1/4 de centimètre cube, suivies de 4 ou 5 injections de 1/2 centimètre cube, etc., en surveillant attentivement la température.

Il va sans dire que, par la suite, toutes les thérapeutiques habituelles des adénopathies chroniques sont à mettre en œuvre.

En résumé, alors que les adénophlegmons sous-maxillaires aigus, francs, chauds, fébriles, sont toujours secondaires à une infection buccale des parties molles, associée ou non à une lésion dentaire, les adénopathies suppurées tièdes sont, la plupart du temps, des adénites tuberculeuses réchauffées, à l'origine desquelles l'infection buccale n'est qu'un épisode. Cette origine apparente ne doit pas nous tromper sur leur véritable nature, que l'évolution clinique, l'examen du pus et l'inoculation au cobaye confirment de façon péremptoire. Elle ne doit pas nous tromper, non plus, sur la thérapeutique soutenue et prolongée qui, seule en triomphera.

LES FAUSSES OTITES MOYENNES ET LES OTALGIES RÉFLEXES

PAR

le Dr Louis LARROQUE
Assistant O. R. L. des hôpitaux.

Il existe, en dehors des otites catarrhales ou suppurées, des otalgies cataloguées sous le terme générique d'otites ou début d'otites soit par des signes objectifs trompeurs, soit par troubles subjectifs, c'est-à-dire uniquement basées, dans ce dernier cas, sur la localisation de la douleur.

Il est inutile de décrire longuement les erreurs qui peuvent découler de signes objectifs. Ceux-ci sont du domaine de la spécialité, l'image du tympan présentant parfois une difficulté d'interprétation assez grande.

Les myringites, quoique peu courantes, demandent à être examinées par un œil exercé. Elles sont toutefois rarement primitives, et on peut retrouver dans les antécédents récents une étiologie satisfaisante. Elles succèdent à une otite externe plus ou moins localisée, quand elles ne l'accompagnent pas.

Le tympan n'est pas bombé. Il donne l'impression d'un épaississement ; il a, en un mot, un aspect lardacé.

Les modifications qu'il subit sont, en outre, peu sensibles du jour au lendemain. Au contraire, dans un épanchement de la caisse, la coloration et la forme changent rapidement.

Autre point essentiel, l'acuité auditive n'a point considérablement diminué dans la myringite pure.

Les phlyctènes séreuses ou hémorragiques du tympan sont considérées avec juste raison comme une signature de la grippe, mais elles ne coexistent pas toujours avec une atteinte de la caisse, et beaucoup demandent à être respectées chirurgicalement. Au voisinage de ces phlyctènes, il faut se garder d'oublier qu'il existe un zona auriculaire qui ne laisse pas toujours de vésicules bien apparentes, mais dont la douleur tenace doit rappeler au médecin son existence.

Certains traumatismes se répercutent sur l'articulation temporo-maxillaire et provoquent, même sans fracture, une congestion du

couduit auditif osseux et du tympan. L'otalgie qui en découle est assez tenace. Aussi, chez les enfants, l'accident initial, n'ayant pas toujours été signalé, demande à être recherché (chute sur le menton, coup de poing, etc.).

En dehors de ces cas, où les manifestations objectives demandent à être interprétées par l'otologiste, il y a de nombreuses otalgies réflexes qui représentent des irradiations de douleurs mal ou faussement localisées, mais dont la cause est à distance.

Ces irradiations sont expliquées par les anastomoses des nerfs sensitifs, que nous ne pouvons rappeler que brièvement dans ce court aperçu.

Le point de départ de ces douleurs est expliqué presque toujours : 1° par un examen de la cavité buccale ; 2° par un examen du nasopharynx ; 3° par un examen péri-laryngé.

Dans la bouche, on constate une douleur irradiée à l'oreille comme symptôme le plus pénible, le plus constant des affections de la langue, et en particulier du cancer.

Cette douleur est ici expliquée par les anastomoses du lingual et de la corde du tympan pour les lésions siégeant sur la pointe et les bords de la langue et, par les connexions du glosso-pharyngien et du nerf de Jacobson, pour celles qui sont localisées à la base.

Pour le maxillaire inférieur, outre les tumeurs intéressant la branche montante et les artrites de l'articulation temporo-maxillaire qui ne peuvent prêter à confusion, on voit fréquemment des algies de l'oreille soit par éruption dentaire, si communes chez les enfants, soit par carie. Cette dernière cause demande à être mise en évidence, car l'enfant ne se plaint pas de ses dents. L'observation de tels cas est journalière dans les consultations d'enfants.

Quel praticien n'a point été consulté pour une otalgie violente s'accompagnant quelquefois d'un léger trismus ? Le malade se défend d'avoir mal à la gorge. A l'examen, on trouve ou une carie dentaire de la dernière molaire, ou surtout un petit capuchon muqueux sur la dent de sagesse. Celui-ci est parfois minime et n'intéresse que la partie postérieure de la dent, une rougeur diffuse tendant à envahir le pilier antérieur de l'amygdale.

Parfois, une légère stomatite ulcéreuse avec de petites ulcérations du sillon glosso-amygdalien expliquent mieux les irradiations de la douleur : c'est qu'avant les rameaux dentaires des molaires le lingual s'anastomose avec la corde du tympan, au niveau de la face interne du ptérygoïdien externe.

A peine ose-t-on rappeler les otalgies des amygdalites aiguës, si courantes dans l'enfance, si ce n'est pour signaler que toute douleur se propageant vers l'oreille peut alors s'expliquer par la localisation des points infectés. Il y a toujours atteinte soit du pilier antérieur, soit de la base du pilier postérieur, soit encore du recessus vélopalatin.

De même l'otalgie du début des abcès péri-amygdaliens avant que ne soit apparue la moindre rougeur du voile du palais permet au malade qui n'en est pas à son premier phlegmon de faire un diagnostic précoce et certain de récidive.

Dans l'espace para-amygdalien pénètre, en effet, le glosso-pharyngien, dont nous connaissons l'anastomose au nerf de Jacobson. Et il constitue à la partie antérieure de l'amygdale le plexus tonsillaire d'Audersch.

Mais, à côté des causes intrabuccales, il ne faut pas oublier les diverses parotidites dont l'otalgie du début, comme les diverses névrites ourliennes, ne sont que des complications nerveuses. Ce sont rarement de véritables otalgies : les douleurs entourent l'oreille, prenant de la région temporo-maxillaire à la mastoïde. Ce sont donc des douleurs péri-auriculaires plus que des otalgies véritables.

L'inflammation aiguë ou chronique de la paroi postérieure du nasopharynx ne paraît pas provoquer d'irradiation douloureuse du côté de l'oreille. S'il y a otalgie, c'est qu'il y a propagation infectieuse à la caisse du tympau.

Mais il arrive que des malades se plaignent de douleur violente, qu'ils localisent très haut sur le pharynx, avec la sensation de coup d'aiguille dans les oreilles à chaque mouvement de déglutition. C'est une douleur exquise et exaspérante. Visible ou non, il s'agit presque toujours d'une vésicule herpétique siégeant sur la face supérieure du voile, quelquefois sur le bord libre ou la luette.

Pour mémoire, les otalgies après curettage du cavum, que l'on doit signaler aux parents d'enfants opérés et qui sont de courte durée.

Également l'otalgie qui précède souvent la paralysie faciale — *a frigore* — mais qui n'est toujours signalée par le malade qu'après l'apparition de sa paralysie.

Le troisième lieu d'élection, comme point de

départ de douleurs se propageant vers l'oreille, est le larynx ou du moins certains points périlaryngés qui sont pratiquement au nombre de deux.

La douleur type se trouve dans les formes dysphagiques de la tuberculose laryngée : c'est une douleur suraiguë mais traînante, se prolongeant jusqu'au niveau de l'oreille par frottement contre la paroi postérieure du pharynx. Cette douleur a pour cause une lésion des aryténoïdes : ces phénomènes se retrouvent dans toutes lésions de ces organes ; corps étrangers, brûlures médicales, etc.

Dans le cancer du larynx cette même douleur, qui n'apparaît que tardivement, présente ici un caractère particulier. En effet, si elle ne s'éveille parfois qu'à l'occasion des mouvements de déglutition, faisant partie alors de la dysphagie douloureuse, elle est souvent spontanée et intense.

Il est bien difficile de faire différencier par le patient la douleur du conduit de la douleur auriculaire tympanique, sauf dans les cas de lésions inflammatoires locales. Mais, si la propagation se fait par la voie du pneumogastrique, elle doit intéresser, par le rameau sensitif du conduit auditif externe, le bord antérieur de la mastoïde et la paroi postérieure du conduit.

La compression du nerf laryngé supérieur peut théoriquement entraîner les mêmes irradiations. Pratiquement, les traumatismes laryngés ne provoquent d'otalgie que lorsqu'ils intéressent l'os hyoïde, et en particulier dans les fractures de la grande corne.

A côté de ces considérations générales, il y aurait tout un chapitre à élucider sur les otalgies chez les accidentés du crâne. Tout traumatisme cranien, soit occipital, soit frontopariétal, peut provoquer des douleurs auriculaires. Il n'est point question de blessés ayant présenté des otorragies ou des troubles de l'équilibre, mais de simples commotionnés légers. Ils n'accusent leur douleur d'oreille que quelque temps après l'accident. Elle est parfois tenace, mais disparaît le plus souvent au bout de quelques jours. Cette douleur tardive, difficilement explicable, est cependant fréquente. Le blessé est souvent pris pour un simulateur.

Dans le domaine des otalgies encore inexpliquées, nous voudrions, en terminant, dire un mot des otalgies dans les méningites tuberculeuses de l'enfance.

Il y a les otalgies du début, qui bercent d'un espoir chimérique avant l'examen du tympan, et les otalgies terminales, qui ne livrent pas davantage leur secret au laryngologiste.

Peut-être faudra-t-il rechercher dans les localisations des lésions méningées l'étiologie de ces douleurs.

Chez l'enfant, en effet, la paroi supérieure du conduit qui répond à la fosse cérébrale moyenne est représentée par une mince lame osseuse creusée de canaux veineux et lymphatiques. Faut-il croire aux atteintes précoces des méninges dans cette région et trouver là une explication de ces douleurs auriculaires, que n'explique aucun signe tympanique ?

A part donc l'interprétation difficile de douleurs irradiées aux oreilles dans certains traumatismes craniens et dans les méningites tuberculeuses, les causes d'otalgie réflexe, si multiples soient-elles, paraissent assez limitées à des lésions de voisinage et faciles à déceler.

REVUE ANNUELLE

LA STOMATOLOGIE EN 1937

PAR

R. THIBAULT

Stomatologiste de l'hôpital Saint-Antoine.

Aucune acquisition importante n'a eu lieu en 1937 dans le domaine de la pathologie bucco-dentaire, mais de nouveaux traitements par l'ozone, le bactériophage et l'anatoxine staphylococcique ont été appliqués aux infections maxillaires et péri-maxillaires d'origine dentaire ; on ne peut cependant encore juger de l'efficacité de ces thérapeutiques nouvelles et savoir dans quelle mesure elles peuvent suppléer ou s'associer au traitement chirurgical.

Dents.

M[lle] Picquart (Contribution à l'étude de la calcification des incisives et canines permanentes, *Thèse Paris*, 1936), a, par ses recherches histologiques et radiographiques, modifié les notions que nous avions, depuis Magitot et Pierce, sur la **chronologie de la calcification des dents**. L'étude microphotographique des germes dentaires pratiquée de façon systématique permet, en effet, de préciser le début et l'achèvement de la période

de calcification avec une grande précision. L'auteur a pu ainsi constater que la calcification des incisives centrales s'effectuait seulement aux troisième et quatrième mois, plus tard qu'il était admis classiquement ; la calcification de l'incisive latérale supérieure est d'ailleurs encore plus tardive, puisqu'elle ne s'opère qu'au onzième mois ; quant à celles de l'incisive latérale inférieure et des canines, elles débutent au cinquième mois.

Ces notions ont un grand intérêt pratique non seulement au point de vue médico-légal, mais surtout parce qu'elles permettent de déterminer rétrospectivement la date, la durée, et par cela même, parfois, la nature d'une affection infantile discalcifiante, en se basant sur la répartition des dystrophies dentaires qu'elle a pu produire.

MM. Ruppe et Hénault ont justement repris, dans une communication au IXe Congrès de stomatologie, ce diagnostic chronologique et étiologique des **dystrophies dentaires**. Leur enquête a porté sur 487 enfants de la consultation de l'hôpital Hérold, où ils ont trouvé 90 enfants porteurs d'érosions dentaires, soit 20 p. 100.

Contrairement à l'opinion classique, les dystrophies des dents temporaires leur sont apparues très fréquentes et en rapport, selon toute vraisemblance, avec une syphilis congénitale peu virulente. Ces érosions revêtaient toutes les formes rencontrées sur les dents permanentes, mais étaient moins systématiques. Sur la denture permanente n'existaient, en effet, que douze cas d'érosions isolées sur un total de 56 cas. Les dents d'Hutchinson étaient en nombre restreint : 2 cas isolés et 2 cas associés.

Ces dystrophies permettent de faire un diagnostic étiologique rétrospectif sans que les conclusions soient toujours constantes et régulières. Sur 67 cas où l'enquête étiologique a pu être poursuivie, on trouve : 34 cas d'hérédo-syphilis, 20 cas où la recherche est restée négative, 13 cas de causes diverses (éclampsie puerpérale, coqueluche, typhoïde, rachitisme, myxœdème, bronchopneumonie).

D'une enquête faite dans un grand service d'obstétrique à Paris sur les **manifestations gingivo-dentaires de la grossesse**, O. Steiner (Le facteur grossesse dans la carie dentaire, *Thèse Paris*, 1936), conclut à la défectuosité de la denture de la presque totalité des femmes examinées et à l'aggravation des caries préexistantes. Ce fait doit être mis au compte de la décalcification et de la diminution de la résistance organique qui se produisent au cours de l'état gravidique. Mais l'auteur estime que beaucoup de caries dentaires des femmes enceintes peuvent être assimilées à de véritables ulcères trophiques de la dent dont l'origine initiale serait une lésion des odontoblastes. C'est par les dysfonctionnements glandulaires et les perturbations sympathiques qu'elle produit que la grossesse agirait alors sur la dent. Comme ces troubles sont, selon les femmes, plus ou moins marqués au cours de l'état gravidique, on conçoit que les caries y soient également plus ou moins fréquentes. Quelle que soit sa cause, la carie dentaire reste chez la femme enceinte une véritable maladie sociale, et elle impose une propagande persévérante en faveur des soins buccaux.

Elle n'est d'ailleurs pas la seule lésion buccale observée au cours de l'état gravidique, et la *gingivite* y est des plus fréquente (Fortier, Les gingivites de la grossesse, *L'Union médicale du Canada*, juin 1936). Elle survient à l'ordinaire au quatrième mois et disparaît après l'accouchement ; parfois, elle recommence au début de la lactation. Elle n'est pas simplement en rapport avec l'état des dents et des gencives, mais paraît être également due à des perturbations endocrino-sympathiques et, en particulier, à des variations dans les hormones ovariennes, comme il s'en produit à la puberté et à la menstruation.

Cette gingivite gravidique se manifeste à l'ordinaire par un état congestif plus ou moins généralisé des gencives, dont les languettes interdentaires rouge carminé et décollées saignent au moindre contact. Parfois, cependant, la gingivite prend un caractère bourgeonnant. Cette prolifération hypertrophique peut être très active tout en restant localisée et amener la production de véritables petites tumeurs gingivales, d'épulis, qui d'ailleurs disparaissent spontanément et complètement après l'accouchement.

Bouche.

Deux auteurs américains, Lain et Caughron (*Journal of the American dental Association*, septembre 1936), ont attiré l'attention sur les lésions buccales qui peuvent résulter de la présence en bouche d'**obturations et de prothèses dentaires de nature métallique différente**. Entre celles-ci s'établit, en effet, que la réaction salivaire soit alcaline ou acide, un courant galvanique de faible intensité.

Les manifestations sensorielles et réflexes les plus fréquemment déterminées par ce courant galvanique sont :

1° Un goût métallique ou salé ;

2° Une exagération de la sécrétion salivaire ;

3° Une sensation de chatouillement ou de brûlure, se manifestant plus particulièrement sur les bords de la langue ;

4° Occasionnellement, une vive sensibilité de la pulpe dentaire provoquée par le contact de deux obturations de nature différente.

En dehors de ces manifestations subjectives, le passage du courant galvanique est également susceptible de se traduire par :

1° Une irritation et une congestion érythémateuse des gencives et de la muqueuse palatine ;

2° Une turgescence et une vive sensibilité des papilles gustatives linguales ;

3° Des lésions érosives des bords de la face dorsale de la langue affectant les caractères de la glossite exfoliatrice marginée ;

4° Des lésions leucokératosiques, surtout si l'irritation produite par le courant galvanique s'associe à d'autres irritations (tabac, traumatismes répétés, etc...).

Toutes ces lésions siègent plus spécialement à proximité ou au contact du pôle métallique positif. Elles disparaissent lorsqu'on a soin de refaire les obturations dentaires avec un métal bien homogène.

Le professeur Gougerot a repris, au IXe Congrès de stomatologie, la description du **lichen plan muqueux bucco-lingual.** Aux formes classiques linguales (en réseau, en pain à cacheter) et jugales (réticulées et ponctuées), on doit ajouter d'autres formes d'observation moins courante : formes exulcéreuses, pointillées, scléreuses, atrophiques superficielles, qui peuvent simuler la glossite spécifique xérostomique d'après l'aspect que revêt la muqueuse au cours de l'atrophie des glandes muqueuses.

Il paraît, en outre, exister des formes invisibles se manifestant soit par des pigmentations, soit par des névralgies ou des brûlures, et bien des cas de glossodynie paraissent relever de cette origine. Il existe enfin, parfois, un mélange de signes de lichen et de leucoplasie qui rend le diagnostic très difficile.

Les hypothèses étiologiques concernant le lichen plan buccal restent nombreuses : théories parasitaires (Brocq), syphilitique, mycosique (Jausion), tuberculeuse (Milian). Enfin, l'apparition de lésions buccales lichénoïdes au cours du traitement aurique comme au cours, mais plus rarement, du traitement par les arsénobenzènes et l'émétine soulève un nouveau problème pathogénique. Milian estime, en effet, que la stomatite nacrée aurique doit être rattachée au lichen, et Gougerot pense également qu'il s'agit d'un véritable lichen plan déclenché par la chrysothérapie. La solution de ce problème présente un intérêt non seulement nosologique, mais aussi pratique, car, si cette variété de stomatite n'est pas de nature aurique, elle ne doit pas faire suspendre le traitement par les sels d'or.

R. Vincent envisage sous un nouveau jour la nature de la **stomatite bismuthique** (*Revue de stomatologie*, 1937, page 360). Après avoir fait une analyse des théories pathogéniques (toxique, mécanique, infectieuse, toxi-infectieuse) invoquées jusqu'à ce jour, cet auteur estime que ni l'état préalable de la bouche, ni l'hygiène dentaire, ni la salive et le tartre, n'ont l'influence qui leur est généralement attribuée. Il pense, au contraire, que les germes qui provoquent les lésions primitives de la muqueuse buccale sont amenés aux gencives par voie sanguine. Ce sont, en particulier, des strepto-entérocoques d'origine intestinale, susceptibles de produire la précipitation de l'indoxyl-sulfate de bismuth en sulfure de bismuth au niveau des festons gingivaux, où la circulation capillaire terminale, peu active, favorise la conjonction de ces éléments microbiens et chimiques.

Ainsi se trouvent créées les lésions initiales de la muqueuse gingivale, mais les germes habituels de la cavité buccale ne tardent pas à proliférer à leur tour et à provoquer une infection et des lésions secondaires plus ou moins étendues ; les fuso-spirilles, en particulier, se greffent ainsi sur les lésions gingivales préexistantes.

Vincent, au demeurant, estime que toutes les stomatites médicamenteuses sont indiscutablement tributaires du même phénomène biologique. Dans l'intoxication mercurielle, la stomatite n'éclate qu'après les lésions intestinales, lorsque les germes pénétrant dans le sang à leur niveau ont pu prendre leur essort vers les gencives où le sulfure de mercure exalte encore plus fortement leur virulence. L'intoxication saturnine illustre également cette pathogénie des lésions et leur préséance au niveau du tube digestif.

En application de cette nouvelle conception, Vincent conseille, pour prévenir l'apparition d'une gingivo-stomatite au cours des traitements médicamenteux, de mettre non seulement la bouche en parfait état, mais encore de soumettre le malade à un régime végétarien strict.

Maxillaires.

MM. Bercher et Duguet attirent l'attention (*Presse médicale*, 29 février 1936) sur la fréquence relative de l'**ostéite syphilitique** au niveau de la région intermaxillaire supérieure et de la région nasale. L'os incisif supérieur paraît être le plus souvent touché, et cependant ces auteurs n'admet-

tent pas une affinité particulière de la syphilis pour le bourgeon incisif ; en réalité, celle-ci se porte avec prédilection sur toutes les parties squelettiques issues du bourgeon frontal.

Cette atteinte se produit soit au cours de la syphilis acquise, deux à cinq ans après le chancre, chez les sujets insuffisamment traités, soit au cours de la syphilis héréditaire, mais rarement après vingt-huit ans, car on sait que l'affection n'est presque plus virulente après cet âge (Fournier).

Outre la forme classique d'ostéite gommeuse, l'ostéite syphilitique maxillo-nasale peut affecter une forme pseudo-tumorale, voire même une forme simulant le chancre syphilitique, et s'accompagnant d'adénopathie. D'où la difficulté du diagnostic et la nécessité, en certains cas, de recourir au traitement d'épreuve. Il conviendra d'ailleurs de traiter énergiquement cette ostéite syphilitique qui peut provoquer de graves mutilations régionales contre lesquelles la prothèse ne constitue souvent qu'un palliatif.

Des **nécroses des maxillaires d'ordre professionnel** ont été observées aux États-Unis (Hoffman) chez les ouvriers qui peignent les cadrans lumineux au moyen d'une préparation de sulfure de zinc rendue phosphorescente à l'état permanent par l'adjonction d'une très faible quantité d'un sel de radium. L'appointage répété du pinceau entre les lèvres amènerait l'introduction journalière dans la cavité buccale de la substance radio-active et son dépôt au collet des dents, finissant par déterminer une diminution de la résistance locale à l'infection.

Les nécroses observées par M. Dechaume (*Revue de stomatologie*, février 1937) ont une même origine mais sont consécutives à la **curiethérapie interne**, c'est-à-dire à l'introduction dans l'organisme de corps appartenant à la famille du radium, du mésothorium et de l'actinum (plus rarement). Ces corps s'accumulent dans les organes du tissu réticulo-endothélial (moelle osseuse, organes hématopoïétiques), où ils constituent des foyers permanents d'irradiation altérant les tissus qui les renferment. Il est malheureusement impossible de connaître la dose limite qu'il convient de ne pas dépasser dans leur administration, et ni l'état des modifications du sang, ni l'examen électroscopique ne peuvent, à cet égard, donner d'indications utiles.

La localisation élective de la nécrose aux maxillaires s'explique par le fait de l'élimination importante de corps radio-actifs par les glandes salivaires et par la fréquence des infections dentaires surajoutées. Cette nécrose, peu douloureuse, évolue insidieusement ; les dents tombent, des fragments d'os friables se détachent. De cette façon, toute la branche horizontale du maxillaire inférieur peut être éliminée ; au maxillaire supérieur, seule la voûte palatine subsiste, le sinus largement ouvert s'infecte.

Les ressources thérapeutiques restent limitées. L'ergostérol irradié accélère l'élimination des sels de radium. Quant aux interventions, elles ne seront pratiquées localement que si des accidents infectieux les nécessitent, et elles resteront toujours aussi limitées que possible.

Il convient donc d'être très circonspect dans l'administration des corps radio-actifs ; les médecins américains ont d'ailleurs nettement pris position contre cette sorte de thérapeutique.

Une étude d'ensemble des **kystes des maxillaires** a été faite par Boisson, au IXe Congrès de stomatologie. De cette étude, portant sur 30 cas, ressort que les kystes atteignent plus fréquemment l'homme que la femme, dans la proportion de 2 à 1, et que le maxillaire supérieur est, dans la même proportion, plus souvent atteint que la mandibule.

L'âge où ces kystes apparaissent est à l'ordinaire compris entre vingt et trente ans (36 p. 100 des cas), entre trente et quarante ans (25 p. 100 des cas). Avant dix ans, les kystes sont rares, et de même après soixante-dix ans.

Les kystes dentifères sont bien moins fréquents que les kystes paradentaires consécutifs à une infection dentaire due à une carie profonde ou à la mortification de la pulpe par traumatisme. Les dents qui se trouvent être ainsi à l'origine de ces productions kystiques sont d'abord les molaires supérieures, puis les incisives et les prémolaires.

Pour les kystes très volumineux, ayant en particulier envahi le sinus maxillaire ou refoulé le nerf dentaire inférieur à la mandibule, Boisson est partisan de l'opération de Partsch, qui consiste à pratiquer une large ouverture de la cavité kystique, et à la laisser ensuite se combler seule, sans retirer la paroi du kyste. Cette conduite chirurgicale n'est généralement pas suivie en France, où l'on pratique une énucléation complète de la poche kystique, ce qui met à l'abri de toute récidive.

Thérapeutique.

La question des **infections dentaires périapicales** chroniques et de leur retentissement organique par infection focale a peu évolué et n'a pas fait, cette année, l'objet de recherches importantes. Leur traitement reste cependant à l'ordre du jour, en raison de sa difficulté, et a été

étudié dans les deux rapports du dernier Congrès de stomatologie. (*Comptes rendus du IXe Congrès de stomatologie*).

M. Solcil a envisagé le **traitement médical** de ees infections péri-apieales ehroniques. Pour cet auteur, ses indieations en sont très étendues, et le traitement par les agents physiques a eneore réeemment réduit le domaine du traitement ehirurgieal. Ces méthodes physiques sont :

1° L'ionophorèse, qui permet d'introduire dans les eanaux des raeines et même dans le péri-apex eertaines substanees médicamenteuses stimulantes des proeessus biologiques de guérison ;

2° La diathermie, qui, associée à des antiseptiques chlorés, augmente de 20 à 40 fois leur pouvoir désinfeetant et eurateur ;

3° L'ozone enfin, par son action baetérieide puissante, donne des résultats très intéressants. Fish (L'ozone en médecine dentaire, *Revue odontologique*, 1936, page 619) utilise l'ozone produit par un appareil spécial et exempt de dérivés nitrés. L'application en est indolore, et, dans les abeès aigus, une seule application, après aération chirurgieale, suffit pour faire disparaître les phénomènes inflammatoires et douloureux.

Toutes ees nouvelles méthodes thérapeutiques ont done l'avantage d'éeourter le traitement et d'obtenir la stérilisation des foyers infectieux péri-apieaux dans les cas où le traitement elassique a éehoué.

Le **traitement chirurgical**, étudié par M. Duelos, permet également de supprimer, dans la plupart des eas, le foyer d'infeetion péri-apical et de conserver la dent ; il est partieulièrement indiqué lorsque ee foyer est assez étendu ou en voie de transformation kystique. Il eonsiste à trépaner par voie vestibulaire la table osseuse, à euretter soigneusement les lésions d'ostéite péri-apicale et à eompléter ee eurettage par une amputation de la pointe de la raeine infeetée lorsque eelle-ei présente des lésions dégénératives de eémentite raréfiante.

Le **traitement par l'ozone**, que nous avons déjà vu employer pour la désinfeetion des foyers apexiens, trouve d'autres applications en stomatologie (Deehaume, Mme Davis et Rialland, *Revue de stomatologie*, 1937, page 189) :

1° Dans les alvéolites après extraction des dents de sagesse inférieures, l'ozone donne des résultats excellents, surtout au point de vue analgésique ;

2° Dans les kystes suppurés, pour faire tomber la réaction inflammatoire avant l'opération ;

3° Dans les suppurations péri-maxillaires aiguës, qu'elles soient eonsécutives à une infection dentaire ou à un accident d'éruption de dent de sagesse ; après le traitement elassique — extraction de la dent eausale et ouverture de la eolleetion — on fait passer un eourant d'ozone dans le trajet de drainage et la plaie alvéolaire pendant deux minutes ; on observe ensuite une rétroeession rapide des phénomènes inflammatoires ;

4° Dans les ostéites du maxillaire inférieur, l'ozone donne aussi de bons résultats ; on l'insuffle dans les orifiees fistuleux, et le gaz ressort en entraînant le pus ; on eonstate ainsi assez souvent une diminution rapide de la suppuration et une limitation notable de la séquestration.

A ees diverses méthodes de traitement des infections maxillo-dentaires, viennent s'ajouter des thérapeutiques biologiques déjà utilisées en chirurgie générale et qui trouvent eertaines indieations en stomatologie.

Le **traitement par le bactériophage** (D'Herelle et Peyre, *Revue odontologique*, 1936, page 359 ; Dechaume, *Revue de stomatologie*, 1936, page 442), paraît être indiqué :

1° Dans les ostéites des maxillaires et les phlegmons d'origine dentaire, pour hâter la guérison après extraetion de la dent causale, sauf dans les phlegmons à earaetère gangreneux ear le baetériophage est peu aetif contre les anaérobies ;

2° Dans les ostéomyélites des maxillaires à staphyloeoques qui frappent les enfants et les adoleseents et ne sont pas eonsécutives à une infection dentaire ; mais iei les indieations sont plus réservées, ear, à la période d'état de l'ostéomyélite, avant fistulisation, le traitement par l'anatoxine semble préférable. Plus tard, au eontraire, lorsque les phénomènes fébriles sont moins marqués et que la fistulisation est bien établie, on peut reeourir au baetéstaphyphage, quitte à utiliser à nouveau l'anatoxine si la baetériophagie se montre insuffisante.

La teehnique d'application de la phagothérapie est relativement simple. A la période d'état d'un phlegmon dû à une dent cariée ou à une éruption de dent de sagesse, on ponetionne bien au eentre la tumeur inflammatoire avee le troeart de Calvé, modifié par Raiga ; on instille très lentement, par l'ouverture ainsi faite, quelques gouttes de baetériophage. Si le phlegmon est déjà colleeté, on évaeue le pus par aspiration, et on lave la cavité avec quelques centimètres eubes de ce même baetériophage, sans drainer. Quelques heures après eette instillation, on doit observer une sédation des douleurs et des signes fonetionnels ; la ehute de la température est plus ou moins rapide.

A la période de fistulisation ou de drainage, il convient de laver les trajets fistuleux avec du

bactériophage en y introduisant une aiguille malléable à bout mousse, pour tarir la suppuration et hâter la cicatrisation. Pendant la durée de ce traitement, il est indispensable de supprimer tout antiseptique local ; comme le bactériophage, d'autre part, n'agit pas en milieu acide, il est préférable, dans les cas où l'abcès s'est ouvert dans la bouche, d'ordonner des bains de bouche alcalins.

Le **traitement par l'anatoxine staphylococcique** (Bocage et Dechaume, *Revue de stomatologie*, 1937, page 248) trouve également certaines indications en stomatologie, particulièrement dans les ostéomyélites des maxillaires à staphylocoques où le bactériophage n'a pas la même efficacité. L'anatoxine doit d'ailleurs être immédiatement employée, car c'est dans ces conditions qu'elle donne les résultats les plus rapides et les plus constants.

Il importe cependant, avant de commencer le traitement, de tâter la sensibilité du malade en injectant de très petites doses d'anatoxine — 1/10e de centimètre cube — jusqu'à ce que le malade n'ait plus aucune réaction fâcheuse. Ce n'est qu'à ce moment qu'on pratique, à quatre ou cinq jours d'intervalle, quatre injections de 1/4, 1/2, 1, puis 2 centimètres cubes. Dans les ostéites tenaces, on peut y ajouter quatre nouvelles injections de 2 centimètres cubes pratiquées à une semaine d'intervalle. Mais c'est dans ces formes, où l'efficacité de l'anatoxine ne se fait plus aussi réellement sentir, qu'il convient de rechercher si d'autres germes ne sont pas associés au staphylocoque et, dans ce cas, de mettre en œuvre d'autres thérapeutiques : bactériophage, ozone, etc.

MANIFESTATIONS ET COMPLICATIONS BUCCO-DENTAIRES CHEZ LE DIABÉTIQUE

PAR

le Dr René MARIE
Stomatologiste des hôpitaux.

Les lésions bucco-dentaires chez le diabétique peuvent être envisagées à un triple point de vue, intéressant le spécialiste et le médecin.

Tout d'abord, certaines manifestations bucco-dentaires en apparence banales peuvent, par leur allure évolutive ou leur association, attirer l'attention et mettre sur la voie d'un diabète méconnu. Il s'agit presque toujours, dans ce cas qui est loin d'être exceptionnel, d'un diabète floride, assez bien toléré, et les modifications buccales et dentaires prennent la valeur d'un *signal-symptôme* au même titre que des lésions oculaires ou cutanées.

Dans un autre ordre d'idées, il faut bien connaître l'évolution souvent très sérieuse des *infections buccales* et des complications de la carie chez le diabétique, insuffisamment ou non traité. Évolution grave en elle-même et par son retentissement habituel sur la marche du diabète, ce qui nous incitera à examiner en dernier lieu :

La prophylaxie et les interventions bucco-dentaires chez le diabétique.

1° Manifestations bucco-dentaires symptomatiques. — Dans le *diabète avec dénutrition* les symptômes buccaux n'ont que la valeur d'un simple épiphénomène, sans intérêt diagnostique.

Il est habituel de noter, dans ces diabètes graves, une sécheresse particulière de la muqueuse buccale ; la langue est rouge vif, souvent crevassée, fendillée, douloureuse ; parfois rôtie ; l'haleine peut prendre une odeur chloroformique dénotant l'acétonémie. Il va sans dire que la constatation de ces symptômes chez un malade menacé de coma doit faire rejeter toute intervention dentaire.

Par contre, chez un malade atteint de diabète consomptif, mais maintenu en équilibre par le régime et le traitement insulinique, l'examen buccal ne révèle souvent aucune anomalie. En effet, *les symptômes buccaux du diabète*

s'observent avant tout dans les formes sans dénutrition, diabètes gras bien tolérés, souvent méconnus, où l'imprégnation des tissus et des humeurs est suffisamment prolongée pour permettre l'éclosion de signes multiples qui prennent une valeur diagnostique non négligeable. Ces symptômes bucco-dentaires peuvent apparaître à tout moment, soit tardivement, soit au contraire comme signe de début.

La gingivite expulsive est la manifestation la plus connue. Elle est caractérisée par une *atrophie alvéolaire* entraînant une mobilité accentuée des dents et une altération gingivale de type généralement fongueux.

Dans les cas les plus typiques, les lésions sont d'apparition et de généralisation rapide, de marche peu douloureuse, les languettes gingivales sont bourgeonnantes et violacées, saignant facilement. Assez souvent, cette gingivite prend une allure plus banale de pyorrhée suppurative et disséquante.

Dans des observations tout à fait exceptionnelles, la résorption osseuse peut se poursuivre après la chute des dents, entraîner une atrophie des maxillaires analogue à celle que l'on observe dans le tabes, et pourrait même aboutir, au maxillaire supérieur, à la perforation.

Certains caractères de cette gingivite expulsive prennent une valeur diagnostique particulière et doivent retenir notre attention. C'est tout d'abord l'apparition inopinée dans une bouche jusque-là indemne, l'existence de poussées évolutives manifestes au moment des écarts de régime. Même en l'absence de tout autre symptôme de diabète, il sera donc de bonne clinique de pratiquer la recherche du sucre urinaire chez tout malade présentant une pyorrhée alvéolaire, et surtout une pyorrhée à évolution rapide.

A côté de la gingivite expulsive, les *polycaries* prennent place classiquement comme symptôme fréquent. Il s'agit de caries serpigineuses frappant électivement les dents au niveau du collet et des espaces interdentaires, et entraînant assez vite un délabrement considérable de la denture.

Les mortifications pulpaires sans carie, consécutives à des troubles artéritiques, seraient également possibles.

Les *névralgies* des diabétiques sont bien connues. La sciatique est la plus habituelle, mais les algies trigéminales ne sont pas rares; souvent fugaces, mobiles, elles peuvent au contraire être fixes, tenaces, résistant à tous les traitements autres que le traitement causal.

Classiquement, elles seraient symétriques, très douloureuses, s'aggravant et s'atténuant parallèlement à l'hyperglycémie. En réalité, il s'agit de manifestations capricieuses pouvant prendre tous les types, avec ou sans troubles objectifs. Les *glossodynies* tenaces sont assez souvent notées dans les observations.

D'autres accidents nerveux peuvent survenir dans des formes sévères, sous forme de paralysie faciale, de troubles trophiques variés.

Enfin, diverses *altérations muqueuses*, dues pour la plupart à l'insuffisance hépatique quasi constante des diabétiques, se rencontrent fréquemment. La muqueuse buccale est rouge; il existe, au niveau de la face inférieure de la langue et de la muqueuse jugale, des varicosités, parfois du xanthélasma. Les poussées de stomatites catarrhales sont habituelles et ont la même signification que le catarrhe du pharynx, qui apparaît rouge foncé, lie de vin.

Les aphtes récidivants, le muguet surviennent facilement sur cette muqueuse fragile.

La langue, souvent rouge, volumineuse, gardant l'empreinte des dents, présente des papilles saillantes, pileuses, parfois des fissures douloureuses ou des plaques de sclérose réalisant la langue de carton.

La plupart des symptômes que nous venons de rappeler sont assez banaux, aucun n'est pathognomonique, leur diagnostic étiologique est donc assez délicat. C'est la concomitance, le groupement de plusieurs symptômes qui doivent alerter le clinicien et le conduire à rechercher les symptômes cardinaux de diabète : polyphagie, polydipsie, polyurie, et surtout la glycosurie.

La *pathogénie* de ces accidents, et en particulier de la gingivite expulsive et des polycaries chez le diabétique, a suscité de nombreuses discussions et met en cause toute la pathogénie des polyalvéolyses et de la carie.

Nous rappellerons seulement que ces accidents ne sont pas uniquement sous la dépendance des modifications du milieu buccal. La glycosialie est loin d'être constante, elle peut accompagner la glycosurie ou alterner avec elle. La majorité des symptômes bucco-dentaires paraissent dus, plutôt, aux modifica-

tions des tissus et des humeurs, à la rupture de l'équilibre acido-basique et aux troubles du métabolisme calcique qui en sont la conséquence.

2° **Les infections bucco-dentaires chez le diabétique.** — La fragilité du diabétique à l'infection est une notion d'une grande banalité. Elle se vérifie au niveau de la bouche comme ailleurs. Elle s'explique facilement par les modifications profondes des tissus, où les germes microbiens s'implantent et pullulent sans difficulté, par les altérations fréquentes des vaisseaux et des émonctoires, chez le diabétique ancien. Se déclenchant facilement, les infections prennent, chez le diabétique, une extension et une gravité inusitées, avec tendance au sphacèle et à la gangrène ; de plus, elles retentissent habituellement sur la marche ultérieure du diabète.

Ces complications sont spécialement à craindre chez les diabétiques, anciens, gros mangeurs, suivant mal leur régime, ayant une hyperglycémie habituelle.

Les infections consécutives aux caries avec gangrène pulpaire, au lieu de réaliser le banal ostéophlegmon avec abcès sous-périosté et cellulite limitée, se compliquent trop souvent de phénomènes d'ostéite ou d'ostéomyélite, avec tendance à la nécrose osseuse. Ces lésions peuvent évoluer d'une façon aiguë, bruyante, avec phénomènes généraux importants et une allure rapidement grave, ou, au contraire, après un début apparemment banal, aboutir à une ostéite nécrosante torpide.

Les adénites, les cellulites, les glossites, les stomatites qui surviennent chez ces malades pour les causes les plus minimes : accidents d'évolution de dent de sagesse, infection pyorrhéique ; plaie muqueuse, ou *après une simple anesthésie locale par infiltration*, ont très souvent une tendance extensive et sphacélisante pouvant mettre en jeu, en quelques heures, la vie du malade.

Toujours sérieuse par elles-mêmes, les infections dentaires et buccales ont, en outre une action fâcheuse non exceptionnelle sur la marche du diabète. Naturellement, ce sont les diabètes graves qui sont les plus influencés, mais un diabète léger peut être aggravé par une infection minime en apparence.

L'*aggravation du diabète* peut se manifester par une diminution momentanée de la tolérance aux hydrates de carbone, avec augmentation de la glycosurie ou même apparition d'une acidose transitoire. Si l'infection est brutale et grave, et le malade insuffisamment traité, le coma peut survenir, et il n'est pas inutile de rappeler, à ce propos, que la plupart des comas diabétiques sont déclenchés par une infection.

Remarquons en outre que, chez un diabétique traité antérieurement par l'insuline, l'existence d'une infection se traduit presque toujours par une notable diminution d'action de l'insuline dont il faut doubler ou tripler les doses. Nous voyons donc qu'on ne saurait sous-estimer le rôle des infections bucco-dentaires chez le diabétique et que le médecin, comme le spécialiste, doit faire l'impossible pour en prévenir l'apparition.

3° **Prophylaxie et traitements bucco-dentaires chez le diabétique.** — De tout ce qui précède ressort avec évidence la nécessité d'une hygiène bucco-dentaire rigoureuse chez le diabétique.

Le malade pratiquera soigneusement le brossage des gencives et des dents, et nettoiera les interstices dentaires non accessibles à la brosse avec un fil de soie floche. On lui recommandera d'éviter les dentifrices irritants, les antiseptiques forts.

Le spécialiste sera très attentif à traiter dès leur apparition les caries, à ne laisser subsister aucune dent atteinte d'infection péri-apicale chronique, dont l'examen ou la radiographie pourrait lui révéler l'existence. Il supprimera tout dépôt tartrique susceptible d'irriter la gencive et fera disparaître, par un traitement approprié, les clapiers ou décollements dus à l'alvéolyse.

Il faudra aussi *éviter les traumatismes prothétiques*. Les prothèses mobiles devront être soigneusement ajustées, ne pas présenter de succions rapportées. On recommandera le port intermittent de la prothèse.

Le traumatisme de la muqueuse par un tablier de bridge mal ajusté, peut donner de sérieux ennuis et fait rejeter par certains spécialistes l'établissement de prothèses fixes chez les diabétiques.

Les *interventions bucco-dentaires*, chez ces malades, doivent s'entourer de précautions indispensables, dont la méconnaissance peut entraîner des accidents et engager la responsabilité du praticien.

Il faut distinguer, à ce sujet, *les interventions urgentes* de celles qui peuvent [attendre. Certaines interventions : ouverture d'une collection suppurée, extraction dentaire à chaud, demandent à être pratiquées d'urgence, plus encore chez un diabétique, où il importe de supprimer au plus vite la cause de l'infection. Dans de telles circonstances, il faut combattre d'urgence le sucre et l'acidose, si elle existe. Dans ce but, on donnera au malade une ration suffisante d'hydrates de carbone, sous forme de lait par exemple, et on adjoindra de l'insuline aux doses nécessaires pour dessucrer les urines, dont l'examen devra être pratiqué toutes les deux heures. On donnera, en outre, de l'eau et des alcalins. Ce traitement permet d'intervenir immédiatement et d'assurer au malade les meilleures conditions de résistance.

Si, au contraire, l'intervention peut attendre plusieurs jours : extraction à froid par exemple, il faut préparer le malade par le régime de réduction hydrocarbonée et d'insuline, si cela est nécessaire, de manière à intervenir autant q ue possible chez un malade n'ayant pas de sucre urinaire et une glycémie voisine de la normale.

Quant à l'intervention elle-même, et notamment l'*avulsion dentaire*, il faudra la pratiquer avec le minimum de traumatisme, l'*anesthésie régionale sera, dans tous les cas, bien préférable* à l'anesthésie locale par infiltration.

Les malades atteints de diabète avec dénutrition, mais maintenus depuis longtemps en équilibre, par le régime et le traitement insulinique, résistent certainement beaucoup mieux que les diabétiques gros mangeurs hâtivement préparés. C'est chez ces derniers malades qu'il faudra prendre le plus de précautions.

Pratiquement, en opérant dans de telles conditions, les complications consécutives aux opérations dentaires faites à froid restent heureusement rares et bien moins à craindre que les conséquences locales et générales des infections.

De tout ce qui précède, nous retiendrons la valeur de certains symptômes buccaux comme premier signe de diabète, la gravité des infections bucco-dentaires évoluant chez un diabétique insuffisamment ou non traité, la nécessité d'assurer à ces malades une hygiène bucco-dentaire rigoureuse et d'intervenir chez eux avec précautions.

LES ÉROSIONS DENTAIRES

LEUR ASPECT CLINIQUE LEUR VALEUR DIAGNOSTIQUE

PAR

le Dr M. HÉNAULT
Stomatologiste des hôpitaux.

Nous nous proposons, dans cette courte étude, de faire ressortir tout l'intérêt que présente, en clinique journalière, l'examen bien conduit d'une denture dystrophique et les renseignements de tout premier plan que cet examen apporte. Bien souvent, en effet, ces renseignements viendront étayer un faisceau de présomptions de syphilis congénitale. D'autre fois, au contraire, ils feront rejeter cette hypothèse et les sanctions thérapeutiques qu'elle entraîne pour le malade et sa famille.

Nous n'envisagerons que l'étude des dystrophies partielles. C'est pourquoi nous avons intitulé notre article « Érosions dentaires », terme un peu abandonné au profit de ceux de dysplasie, d'hypoplasie. Nous laissons délibérément de côté les problèmes complexes que soulèvent l'agenésie dentaire, le nanisme, le gigantisme et les dents déviées de leur type normal (dents de poisson, dents amorphes, en cheville, en corne, polytuberculeuses).

Le terme « érosions » illustre bien la lésion, mais a le tort d'évoquer une action extérieure sur une dent déjà calcifiée. Il n'en est rien. C'est une lésion de la calcification intrafolliculaire du germe, pas nécessairement congénitale. Les érosions s'observent chez 15 p. 100 des sujets environ.

En clinique, que peut-on rencontrer? Des érosions dont l'aspect a une signification précise ; d'autres dont la morphologie n'a rien de pathognomonique.

La dent d'Hutchinson, décrite dans tous les traités classiques, concerne l'incisive centrale supérieure permanente. Elle présente une échancrure semi-lunaire de son bord libre, limite supérieure d'un pan d'émail irrégulier et brunâtre qui s'use et tombe, laissant un bord incisif en forme d'arche, dont les pointes s'abrasent progressivement.

En réalité, cette dent présente, outre cette anomalie de structure, cette érosion, une anomalie de forme (c'est une dent en tournevis

plus large au collet qu'au niveau du bord libre), une anomalie de structure (elle est plus épaisse et moins large que normalement), une anomalie d'orientation (l'axe de cette incisive est convergent, rarement divergent, au lieu d'être vertical).

Il faut bien savoir que tous ces caractères ne se retrouvent que peu souvent au complet, à notre époque où la syphilis est mieux connue et précocement traitée. Aussi doit-on attacher une importance capitale aux lésions élémentaires qui constituent véritablement l'axe de notre étude.

Notons aussi que la dent type Hutchinson peut être retrouvée au niveau des incisives centrales et latérales inférieures, et au niveau des incisives temporaires.

La première molaire permanente présente aussi une dystrophie du type Hutchinson. Elle porte alors le nom de « dent de Mozer ». L'érosion trace un sillon circulaire à un ou deux millimètres du bord libre, enchâssant quatre cuspides normales ou atrophiées, plus ou moins érodées. L'anomalie de structure se retrouve. La dent perd son aspect renflé habituel, elle est tronconique, la surface triturante étant plus petite que la surface du collet.

En pratique, ces dents bien typiques sont rares ; ce sont surtout des lésions élémentaires que l'on observe entendant sous ce terme toute plage où l'émail n'a pas une structure normale. Les érosions ont une tendance commune à une orientation horizontale annulaire, jamais fermée. Elles occupent la face vestibulaire des dents, plus rarement leurs faces interstitielles, où elles sont toujours moins marquées, exceptionnellement les faces linguales.

La morphologie de ces érosions est très variée :

Érosions cupuliformes à fond jaunâtre, érosions linéaires, en sillons plus ou moins profonds, érosions en nappes, rendant la couronne dentaire raboteuse (dent en gâteau de miel).

Les érosions des bords libres donnent aux incisives un aspect étiré, laminé. Les canines reproduisent souvent l'aspect en clou de girofle. Les molaires, de forme normale sur les deux tiers de leur hauteur, offrent des cuspides méconnaissables, de coloration jaunâtre ou brun sale.

Le clinicien qui examine une denture dystrophique devra beaucoup plus s'attacher à repérer, à localiser le siège de l'érosion sur la couronne dentaire qu'à en préciser la morphologie. Il aura avantage à dresser rapidement un schéma du siège de l'érosion sur chacune des dents atteintes, bord libre, tiers moyen de la couronne, ou bord cervical. Il verra ainsi immédiatement le nombre des dents intéressées et la topographie des lésions. Des groupements identiques, de véritables systématisations apparaîtront ainsi. Ce sont là les éléments indispensables à l'établissement d'un diagnostic étiologique qui ne peut être qu'un diagnostic chronologique. Nous nous expliquerons ultérieurement sur ce point.

Ces érosions, cicatrices, et non lésions en évolution, ne donnent pas de signes fonctionnels. Peut-être prédisposent-elles les dents à la carie ? De toutes façons, il est certain que ces dents s'usent plus rapidement.

Les érosions ne seront pas confondues avec des aspects dentaires normaux (crénelures du bord libre des incisives permanentes observées chez les enfants de six à huit ans, tubercules de Carabelli et de Bolck — périkymaties ou stries horizontales de l'émail, réalisant l'aspect de dents tremblées — taches blanches des faces latérales des dents) — ou anormaux (nécrose des quatre incisives supérieures de Dubreuil-Chambardel, détruisant ces couronnes dentaires de quatorze à dix-huit ans — dysplasie de Capdepont — abrasion mécaniques — érosions cunéiformes ou mylolyses observées chez les neuro-arthritiques, à bouche très soignée.

Tout l'intérêt de l'étude des érosions dentaires réside en la discussion du diagnostic étiologique.

A. — Il est des cas évidents.

a. La dent d'Hutchinson, la dent en bourse de Mozer sont des stigmates certains d'hérédo-syphilis.

Le diagnostic est sûr lorsque la triade d'Hutchinson est au complet (kératite, surdité labyrinthique), ou lorsqu'on observe en oûtre l'hydarthrose chronique du genou (tétrade de Cantonnet). Il doit être retenu lorsque la dent d'Hutchinson ou de Mozer est observée à l'état isolé, même lorsque la dent ne présente pas tous ses caractères au complet (arche, ou forme en tournevis isolées).

b. Le diagnostic de syphilis congénitale n'est pratiquement pas discutable lorsqu'on observe des érosions systématisées de la denture temporaire. En effet les dents de lait se minéralisent à partir du quatrième mois de la vie intra-utérine. On ne vit plus sur la notion qu'à cette époque la syphilis congénitale est sévère et tue le fœtus. On admet, au contraire, qu'il est des syphilis congénitales peu virulentes compatibles avec la vie du fœtus, la syphilis étant dépistée plus souvent chez les ascendants et traitée. Ces dents sont, du reste, rapidement détruites par la carie.

B. — Les autres cas d'érosions prêtent à discussion.

Que penser des lésions systématisées de la denture permanente, symétriques, siégeant sur un même groupe de dents, de façon homologue, au même niveau de la couronne dentaire, pour les mêmes dents ?

Le diagnostic devient un diagnostic chronologique. Il faut, *en un premier temps*, fixer un âge à la lésion, préciser qu'elle s'est constituée entre tel et tel mois de la vie, qu'elle a débuté avant la naissance ou après, que la maladie causale a été efficiente pendant tant de temps. Ceci n'est possible qu'en ayant à l'esprit l'âge de la calcification des germes.

D'après des recherches récentes, on peut le fixer comme suit :

Les dents de lait commencent à calcifier leur germe vers le quatrième mois de la vie intra-utérine, et la minéralisation se poursuit jusqu'à la naissance, même jusqu'au sixième mois de la vie pour les molaires.

L'incisive centrale supérieure, l'incisive centrale inférieure, l'incisive latérale inférieure peuvent être considérées comme formant un groupement dont la minéralisation débute vers le troisième mois de la vie et se termine vers quatre ans, cinq ans.

L'incisive latérale supérieure commence sa calcification entre dix et douze mois. Elle se minéralise rapidement, son émail est à maturité vers trois ans et demi.

Les canines supérieures et inférieures se calcifient lentement, du quatrième mois à la sixième année.

Les premières molaires permanentes se calcifient dès la fin de la vie intra-utérine et le début de la vie, pour être définitivement constituées à trois ans.

Les premières prémolaires se minéralisent lentement de un an et demi à sept ans environ.

Les deuxièmes prémolaires de deux ans, deux ans et demi à sept ans.

Comment, dès lors, allons-nous pouvoir, en comparant la disposition des lésions sur les couronnes dentaires aux dates de leur calcification, fixer l'âge où la maladie dystrophiante a exercé son effet ?

Quelques schémas seront explicites.

a. Maladie virulente pendant la vie intra-utérine, mais permettant la survie du fœtus : érosions de la denture temporaire (fig. 1).

b. Maladie encore virulente à la naissance :

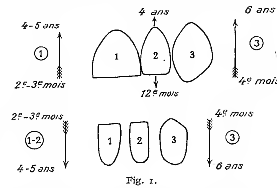


Fig. 1.

érosions des dents temporaires, atteinte des premières molaires permanentes.

c. Maladie exerçant son action dyscalcifiante au cours de la première année de la vie, atteinte du tiers incisif des incisives centrales supérieures, des incisives centrales et latérales inférieures, de la région cuspidienne des canines (fig. 2).

Si la maladie était déjà virulente à la naissance, atteinte des premières molaires. Remarquer que l'incisive latérale supérieure est respectée.

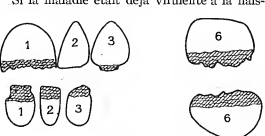


Fig. 2.

d. Maladie exerçant son action dyscalcifiante au cours de la deuxième année.

Même schéma que *c*, mais l'incisive latérale supérieure n'est plus respectée (fig. 3).

e. Maladie exerçant son action dyscalcifiante au cours de la troisième année.

La lésion élémentaire se retrouve au niveau du tiers cervical des incisives centrales supérieures, des incisives centrales et latérales inférieures, au niveau de la portion moyenne des incisives latérales supérieures et des canines (fig. 4.)

f. Maladie exerçant son action dyscaclifiante au cours de la quatrième année.

Les zones cervicales atteintes sur les incisions sont restreintes. Le tiers cervical des canines est intéressé (fig. 5.)

g. Maladie exerçant son action dyscalcifiante au cours de la cinquième année (fig. 6.)

Ne retentit plus sur les incisives, le tiers cervical des canines, seul, peut être intéressé.

Il ne faut rien voir d'absolu dans ces schémas, mais seulement un guide. Ces groupements, cette systématisation des lésions sont, en effet, rencontrés dans la pratique courante avec des variantes déconcertantes, et l'on n'arrive, en général qu'à une approximation de l'âge de la lésion et de la durée de son action dyscalcifiante.

Le deuxième temps du diagnostic sera alors de rapprocher cet âge de la lésion dystrophiante

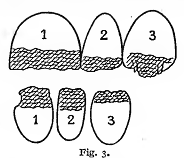


Fig. 3.

du passé pathologique de l'enfant ou de ses ascendants.

A ce sujet, faisons remarquer que, si la bouche est le casier sanitaire de l'enfance, c'est un casier sanitaire bien incomplet, dont beaucoup des renseignements qu'il devrait fournir se perdent. Avant six ou sept ans; nous ne sommes renseignés que sur le passé intra-utérin de l'enfant (denture temporaire, bien souvent rapidement détruite par la carie, s'il s'agit de dents dystrophiques).

De six à dix ans, nous pouvons reconnaître les lésions de la calcification survenues entre un et cinq ans, mais nous perdons habituellement les renseignements donnés par la denture temporaire sur le passé intra-utérin (intérêt de pouvoir diagnostiquer une toxi-infection déjà virulente avant la naissance).

Le but pratique de ce diagnostic étiologique, fonction de la systématisation des lésions et de

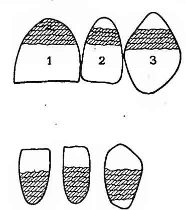


Fig. 4.

leur chronologie, est de préciser s'il s'agit ou non de syphilis congénitale.

Ce diagnostic est un complément d'information de premier ordre, mais qui se place à côté de la recherche des stigmates cutanés, muqueux, osseux ou viscéraux, et du résultat de l'enquête familiale et des examens sérologiques.

1° Si le schéma des érosions rappelle celui de l'alinéa *c*, atteinte du bord libre des incisives, parfois des canines, conjointement à la participation des premières molaires permanentes, la syphilis congénitale est presque certaine. On ne voit guère quelle toxi-infection, déjà virulente à la naissance, pourrait être génératrice d'érosions.

Si la première molaire est indemne, ce diagnostic d'hérédo-dystrophie syphilitique ne doit pas être rejeté *a priori*, l'érosion dentaire peut être contemporaine des lésions osseuses d'un rachitisme précoce syphilitique.

2° Lorsque le groupement et la topographie desérosions observées permettent de fixer la lésion causale aux deuxième, troisième, quatrième ou cinquième années de la vie. Il n'est plus permis de retenir de façon systématique comme probable le diagnostic de syphilis congénitale. C'est en premier lieu tout le problème de l'étiologie du rachitisme commun qui se

pose, l'intensité des érosions dentaires permettant parfois de mesurer rétrospectivement la virulence passée du processus éteint. Les érosions dentaires ne sont, alors, que secondairement rachitique.

Au cours de l'évolution du rachitisme, le métabolisme du calcium et du phosphore est

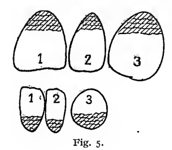


Fig. 5.

pertubé, mais ces pertubations ne réalisent pas les conditions nécessaires à la production d'érosions : atteinte brutale, avec retour rapide à l'état de santé. Par contre, ces conditions seront réalisées lorsque la tétanie, diathèse spamogène, aura été observée.

Le rachitisme éliminé, il faut alors rechercher les maladies de l'enfance, broncho-pneumonies, entérites, avitaminoses aiguës, etc. Un peu plus tard, les maladies infectieuses, les fièvres éruptives. En somme, c'est tout le passé pathologique de l'enfant qu'il faut fouiller pour orienter ce diagnostic, On devra souvent se contenter de l'esquisser.

3° Les érosions isolées, non systématisées, sont d'une interprétation délicate, une cause générale, humorale est difficilement acceptable dans ces cas, et le diagnostic étiologique devient hypothétique.

Nous espérons que, de la lecture de ces lignes, ressortiront les idées générales suivantes :

Hormis quelques cas évidents, de plus en plus rarement rencontrés, des dytrophies dentaires qui imposent le diagnostic de syphilis congénitale, les érosions dentaires n'ont pas une morphologie pathognomonique.

Le diagnostic étiologique se fait en deux temps : 1° fixation de l'âge de la maladie dyscalcifiante par l'étude du groupement, de la systématisation des lésions et de leur siège ; 2° confrontation de l'âge de la lésion avec le passé pathologique du sujet.

Pour toutes les érosions datant de la première année de la vie, ou antérieures à la naissance, la syphilis congénitale est, dans la presque totalité des cas, la cause à retenir même si la dystrophiene reproduit pas le type Hutchinson.

Les érosions datant de la deuxième année, ou postérieures à elle, conduisent à des discussions étiologiques complexes, qui n'aboutissent bien souvent qu'à de simples présomptions. Dans ces cas, la syphilis est toujours possible, mais indirectement, par l'intermédiaire du rachitisme, par exemple.

En conclusion, en l'absence de connaissances pathogéniques, le médecin qui observe une

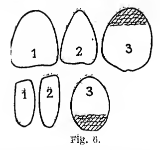


Fig. 6.

denture dystrophique ne peut pas, dans bien des cas, être absolu, et ce serait agir avec légèreté que de vouloir toujours donner une valeur étiologique précise aux érosions dentaires. Ces dernières signent un processus dyscalcifiant passé, elles permettent souvent de préciser les limites de son action dans le temps.

Symptôme particulier, venant s'incorporer dans un tout pathologique, elles apportent une contribution importante, souvent décisive, à l'établissement du diagnostic étiologique. Observées à l'état isolé, les érosions dentaires doivent être interprétées avec circonspection. Si l'hérédo-syphilis doit toujours être présente à l'esprit, lors de la discussion du diagnostic, elle ne doit pas être systématiquement retenue, d'autant moins que le début de l'action dystrophiante a pu être fixé à une date plus éloignée de la naissance.

Le Gérant : Georges J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — Imprimerie Crété. Corbeil.

DÉCAPSULATION RÉNALE DANS LA NÉPHRITE CHRONIQUE

PAR

André PATOIR
Médecin des hôpitaux de Lille.

Pierre DECOULX
Chef de clinique chirurgicale.

Gérard PATOIR
Moniteur de clinique chirurgicale.

La décapsulation rénale est une intervention de pratique déjà ancienne. Elle était alors et est restée longtemps limitée dans ses indications et dans le crédit thérapeutique qu'on lui faisait. Le rôle de désétranglement que son promoteur Edebohls lui faisait jouer en restreignait l'utilité aux néphrites aiguës œdémateuses ou aux poussées aiguës d'œdème au cours d'une néphrite chronique. Quant à son efficacité, bien peu d'auteurs y croyaient, et il suffit de considérer le ton réticent dont, dans le *Traité de thérapeutique chirurgicale* de Lecène et Leriche, Lecène l'envisage pour en juger, et ceci en un temps très proche de nous (1926). On lui reprochait son empirisme, le fait anatomique de la reconstitution rapide de la capsule, l'inconstance des résultats obtenus, qu'on discutait d'ailleurs lorsqu'ils étaient favorables. On lui opposait les effets sinon toujours bons, du moins plus fidèles, semblait-il, obtenus par un traitement médical rationnel, fondé sur la physiologie. On oubliait, il est vrai, de mentionner que les médecins à cette période n'envoyaient aux chirurgiens, que des cas désespérés et que les chirurgiens, par une répugnance instinctive devant la pauvreté des résultats, freinaient encore ce maigre apport. On jugeait donc de la décapsulation comme d'une méthode de désespoir, qu'à tout hasard, sans indications précises, sans plan pathogénique, on offrait comme dernière planche de salut à un moribond. Encore hésitait-on chez un tel malade devant le risque opératoire ou anesthésique.

Cette intervention n'avait donc en pratique fait nul progrès dans l'esprit des médecins et des chirurgiens pendant vingt-cinq ans.

C'est assez brusquement, à la suite d'une série de recherches physiologiques, anatomiques et de tentatives cliniques, qu'on l'a vue récemment prendre un nouvel essor et se ranger parmi les actualités thérapeutiques.

Le mérite en revient aux travaux qui ont bien éclairci son véritable rôle, par l'intermédiaire du système nerveux sympathique, au lieu de le réduire comme on tendait à le faire à une révulsion rénale directe avec saignée. Il revient aussi aux vérifications anatomiques par biopsie dont la matérialité ne peut être contestée. L'enrichissement de la technique chirurgicale avec l'énervation périrénale dirigée d'abord uniquement par Papin contre la douleur, puis très élargie dans ses visées, a vulgarisé la méthode. C'est enfin surtout à une modification profonde dans la compréhension des phénomènes pathologiques récemment effectuée que l'on doit un aussi rapide changement. A la discipline anatomo-clinique, cohérente, fidèle, mais trop étroite et peu compréhensive, s'est substituée la notion féconde, riche encore en avenir, des troubles fonctionnels, hier méconnus et dont la consécration chirurgicale se trouve dans les sympathectomies péri-artérielles. Il convient de rapprocher aujourd'hui une décapsulation rénale de ce type d'intervention. C'est dans la modification du débit vasculaire et des incitations trophiques, dans la suppression d'un pouvoir frénateur devenu trop impérieux pour la fonction déjà anormale qu'il bride encore, qu'il faut voir la cause des succès qu'apporte cette opération, sa justification physiologique et clinique. Cet ensemble de données ont été mises en lumière tout récemment encore par Chabanier et son école, dont on connaît la haute compétence dans les problèmes qui touchent la pathologie rénale et la nutrition.

Reste le dernier reproche que l'on adressait à la décapsulation : le choc opératoire. Or tout montre aujourd'hui que ce reproche est mal fondé : de nombreuses observations en font foi ; une décapsulation correcte et rapide ne provoque, on peut le dire, qu'une réaction organique minime, hors de rapport avec les résultats heureux qu'on en peut attendre. De telle façon que, s'il est vrai que les résultats sont parfois transitoires, on voit les auteurs ne pas hésiter à récidiver à proposer une décapsulation itérative. En même temps que disparaissaient les objections les plus sérieuses qui s'opposaient à cette thérapeutique et que s'atténuaient progressivement les préventions qu'elle avait soulevées, ses indications s'étendaient.

Réservée primitivement aux grandes poussées œdémateuses de la néphrite aiguë ou chronique, pratiquée comme une intervention de désespoir, on la voit aujourd'hui prendre une place plus importante, plus stable, être discutée dans des cas peu évolutifs ou chroniques. C'est ainsi que les néphrites subaiguës ou chroniques avec douleurs lombaires importantes, les néphrites aiguës ou chroniques avec hématuries se voient justiciables de la décapsulation qui y a fourni de beaux succès. Plus récemment Chabanier et son école l'ont érigée en méthode habituelle dans les états hypertensifs permanents. Bien que l'expérience soit récente, et les résultats variables, il s'agit, d'après leurs observations, d'une arme nouvelle parfois très efficace contre une affection vis-à-vis de laquelle le médecin avait coutume d'admettre son impuissance presque totale.

Il est donc en ce moment intéressant de grouper sur ce sujet ancien, mais rénové, le plus de documents cliniques possibles. C'est à ce titre que nous rapportons l'observation d'une de nos malades. Son intérêt réside tant dans l'évolution clinique que dans le fait qu'ici toutes les indications se trouvent groupées. Il est à notre connaissance peu d'exemples de décapsulation pratiquée contre un ensemble aussi complet de symptômes.

Il s'agit d'une jeune fille de quinze ans qui nous est adressée dans le service de notre maître, M. le professeur Jean Minet, par M. le Dr Jean Wilmot, de Douai. L... B... de taille normale, de poids suffisant bien qu'elle ait récemment perdu plus de 10 kilogrammes, est entrée dans la maladie à l'âge de neuf ans. Jusque-là on ne signale dans ses antécédents familiaux et personnels aucun fait saillant, aucune affection grave. Il n'existe en particulier aucun passé scarlatineux, aucun signe anamnestique ou individuel d'hérédo-syphilis.

A neuf ans donc, l'enfant en pleine santé est prise d'un malaise avec nausées, douleurs lombaires et mictionnelles, état fébrile. Bientôt apparaît une hématurie qui persiste un mois et est traitée à cette époque par des moyens médicaux à l'Hôtel-Dieu de Douai. L'enfant revient chez elle et mène une vie normale jusqu'à douze ans, où une nouvelle hématurie survient, non fébrile, non douloureuse, et dure trois jours. A quatorze ans, à l'occasion de ses premières règles, commence un amaigrissement progressif qui se complique, il y a deux mois, de malaises subjectifs : douleurs lombaires, courbature, céphalée, état nauséeux, débâcles diarrhéiques. L'hématurie qui accompagne ces signes persiste durant six semaines. C'est à ce moment, quinze jours avant son entrée à l'hôpital, que son entourage un peu fruste se décide à consulter un médecin. Celui-ci nous l'envoie aux fins de recherches complémentaires et de décision thérapeutique.

La jeune malade présente un facies où, sur un fond de pâleur assez intense, une cyanose marquée vient marbrer ses pommettes. Il existe de la bouffissure palpébrale. L'interrogatoire est rendu plus difficile par une hébétude, une indifférence au monde extérieur. On apprend cependant ce que nous avons rapporté plus haut. Actuellement l'hématurie a cessé, les douleurs aussi. Il existe cependant une céphalée peu intense mais constante, une somnolence diurne avec insomnie nocturne, une gêne dans la marche avec lassitude très précoce. L'examen révèle un œdème assez important généralisé mais plus marqué aux points déclives et aux malléoles. On ne met pas en évidence d'épanchements dans les séreuses. La recherche des points douloureux abdominaux et lombaires n'en révèle qu'un, le costo-vertébral droit extrêmement net et constant. La respiration est rapide, courte, un peu haletante. L'auscultation pulmonaire montre deux zones de râles humides congestifs aux deux bases. L'expectoration est peu abondante, gommeuse, non bacillifère. Le pouls est rapide, à 120, tendu, un peu irrégulier. La pointe est déviée en bas et en dehors. La région endapexienne est le siège d'un bruit de galop. Clangor modéré à la base. La tension artérielle oscille entre 21 et 25 avec une minima de 12. A l'écran, le cœur est très augmenté de volume surtout en ce qui concerne le ventricule gauche, les hiles sont animés de battements. Le système nerveux est, sauf la torpeur, intact, mais les pupilles sont en myosis.

Les urines, rares, n'excédant jamais 500 centimètres cubes par jour, sont hautes en couleur. Elles contiennent 2gr,50 d'albumine par litre. L'examen du culot de centrifugation donne : « présence de cellules épithéliales pavimenteuses peu nombreuses, globules rouges et polynucléaires nombreux, cellules rénales, cylindres cellulaires ».

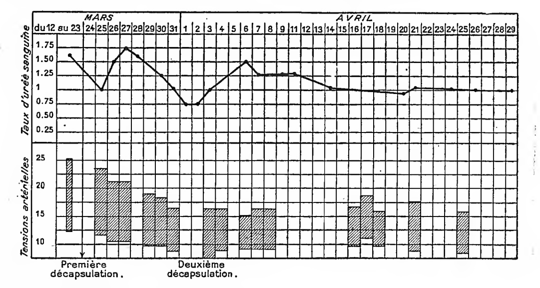
Dans le sang, les réactions de Bordet-Wassermann et de Kahn sont négatives. Le taux de l'urée est de 1gr,55 par litre.

Il est rare, disions-nous, de trouver aussi complet le tableau du mal de Bright, urémigène, hydropigène, albuminurique, cylindrurique, hématurique avec hypertension. De tels malades appartiennent plus souvent au schéma livresque qu'à la réalité clinique. Ils n'en sont pas pour cela plus faciles à soigner. En effet, chez notre malade, toutes les thérapeutiques avaient été successivement essayées, sans résultat. Les rémissions qui avaient succédé à telle ou telle tentative semblaient après analyse être le fait d'une coïncidence, d'un arrêt spontané dans l'évolution de la maladie. C'est pourquoi, après un nouvel essai de traitement médical, auquel nous ne laissons que le temps de vérifier son inefficacité, nous décidons de passer à l'action chirur-

gicale, plus directe et à notre gré plus indiquée dans un tel cas. Il n'y avait en l'occurrence rien à perdre. L'ensemble du tableau présenté ne nous laissait que peu d'espoir. La mise en œuvre rapide mais loyale du traitement médical nous confirmait dans cette impression. On connaît d'ailleurs la gravité des états rénaux chroniques chez l'enfant et l'adolescent et la mauvaise tolérance de ces âges à la rétention azotée. De plus, les quelques décapsulations que nous avons vu pratiquer nous avaient laissé la déplorable impression d'un agonisant conduit sur la table d'opération. Nous n'avions donc pas d'idée préconçue contre la méthode et pensions au contraire qu'il serait plus concluant et satisfaisant pour l'esprit de l'appliquer avant le coma et l'insuffisance cardiaque terminale. C'est dans cet esprit que L... B... fut soumise le 24 mars 1936 à une exploration de la région rénale droite, la seule douloureuse. Le rein est petit, rouge vif, truffé de kystes de Bright. Cependant la capsule se décolle avec une relative facilité. On ferme la paroi en laissant une mèche. Il existera d'ailleurs dans la suite un léger suintement vite tari, et la cicatrisation sera normale.

Pour l'état général, le choc est modéré, les suites de l'anesthésie simples. L'aspect de la malade est bon. Dès le lendemain, et ceci peut s'expliquer par la saignée opératoire, le taux d'urée sanguine a baissé à 0gr,95. Il augmente d'ailleurs à 1gr,50 le deuxième jour, 1gr,70 le troisième jour, puis baisse assez rapidement jusqu'à 0gr,75 au septième jour. (Voy. graphique.)

La tension artérielle de 23-12 le deuxième jour passe à 21-11 les troisième et quatrième jours et atteint le septième jour 16-9. (Voy. graphique.)



L'intervention pratiquée par les Drs Decoulx et G. Patoir ne fut pas simple. Tout d'abord la pusillanimité et l'agitation de l'enfant rendent l'anesthésie locale insuffisante et dangereuse et contraignent à une anesthésie générale d'ailleurs superficielle par l'éther. On se trouve ensuite dans une région rénale profondément remaniée par des tractus fibreux, des adhérences. La découverte du rein est malaisée et sanglante. Le rein adhère à tous les tissus voisins. Il est impossible de l'extérioriser même partiellement et par suite de tenter une énervation sans léser le hile ou provoquer une rupture du parenchyme.

Les urines ont augmenté de volume, excédant un litre chaque jour, mais le syndrome microscopique n'a pas varié.

Ce tableau d'amélioration déjà important mais non suffisant nous décide à une décapsulation gauche. Celle-ci, pratiquée par les mêmes chirurgiens, est plus facile, mais l'état du parenchyme est aussi lamentable, rendant l'énervation impossible. Les suites opératoires sont banales.

Ici, l'hémorragie moins abondante supprime la baisse artificielle de l'urémie que nous avons observée à la première intervention. L'urée

monte à 1gr,50 puis baisse jusqu'à 1gr,05 où elle se stabilise pour un temps. La tension artérielle ne varie pas ou peu et reste fixée à 15-8. On note seulement aux dixième et onzième jours une hausse fugace à 17-11.

Après une mise en observation de quinze jours dans le service de médecine, la malade sort le 3 mai 1936. On peut établir ainsi qu'il suit son bilan clinique : du point de vue opératoire, les cicatrices sont normales, solides et souples, parfaitement indolores.

Le syndrome urinaire s'est peu modifié : il persiste un culot de centrifugation contenant des cylindres, une albuminurie à 1 gramme (2 grammes à l'entrée) ; les hématuries ne se sont pas reproduites, mais elles étaient inconstantes et ici le présent ne saurait juger de l'avenir; par contre, le taux des urines, qui oscille entre 500 centimètres cubes et un litre, est régulièrement de 2 litres et plus.

Corollairement, les œdèmes ont fondu sans laisser de traces.

La tension artérielle est fixée entre 15 et 17 de maxima (25-12 à l'entrée). Le bruit de galop a longtemps persisté, mais a disparu maintenant. L'examen radioscopique ne montre pas de diminution appréciable du volume du cœur. Le pouls bat à 90 (120 à l'entrée). Il n'y a plus de cyanose, plus de congestion des bases.

L'urée sanguine se maintient depuis quinze jours à 1 gramme par litre (1gr,55 à l'entrée); la pâleur est moins marquée, le myosis se remarque encore.

L'état général est nettement amélioré : disparition de la torpeur, des vomissements, de la céphalée, reprise de poids et de forces, tels sont les faits saillants. Cependant l'enfant reste fatigable.

Nous avons revu notre malade après sa sortie de l'hôpital dans les délais d'un mois et de quatre mois. L'état local et général étaient stationnaires ainsi que le taux d'urée sanguine et la tension artérielle.

Cette observation que nous avons tenu à rapporter en détail nous paraît intéressante et encourageante à bien des points de vue.

Tout d'abord elle règle de façon définitive, et sa lecture en convaincra chacun, la question de la gravité opératoire de la décapsulation. Il y a quelques années l'état vasculaire et humoral de notre malade eût constitué pour la chirurgie un obstacle insurmontable. La seule indication dans un tel cas était le com[illegible] prélude de l'agonie. Jusque-là l'opinion commune eût été : « elle est encore vivante, inutile de l'achever ». C'est un premier fait acquis que l'intervention a été très bien supportée malgré une anesthésie générale dont nous nous serions bien passés, mais qui nous a été imposée par l'attitude du sujet.

Les indications positives ont été ici singulièrement élargies par rapport à celles qui bridaient primitivement la méthode. On y voit figurer un certain nombre d'éléments qui dans le passé auraient été des contre-indications formelles ou relatives : hypertension, taux d'urée, anémie, etc. C'est une arme efficace et riche en avenir que peut désormais manier sans arrière-pensée le clinicien vis-à-vis du mal de Bright, où il s'en trouvait bien dépourvu.

Les résultats sont probants, et leur netteté est telle que nous n'insisterons pas. On doit en outre songer que nous nous sommes attaqués à une affection cliniquement évolutive depuis plus de six ans, de forme grave, du fait des symptômes et du jeune âge de la malade.

Nous ne doutons pas, en présence de tels faits, que le bilan, lorsque le médecin fera intervenir plus tôt, sera encore bien plus favorable et l'espoir de vraies guérisons permis.

Le côté technique est également instructif. On a vu que, décidés à pratiquer une décapsulation avec énervation, nous avons dû nous borner à la première, tant la seconde semblait hasardeuse et même homicide. Si donc c'est le médecin qui en toute connaissance de cause remet le malade entre les mains du chirurgien, c'est à celui-ci de bien s'imprégner de l'état organique auquel il a affaire et d'y adapter l'acte opératoire, compte tenu, et ceci n'intervient qu'à lésions découvertes, des conditions anatomiques rencontrées (1).

(1) Travail de la clinique médicale (professeur Jean MINET) et de la clinique chirurgicale (professeur René LE FORT) de la Charité, Lille.

PSEUDO-SYNDROMES DE KORSAKOFF CONSÉCUTIFS A L'INTOXICATION OXYCARBONÉE

PAR

J. AJURIAGUERRA et G. DAUMÉZON

A la suite d'intoxication par l'oxyde de carbone, il est quelquefois possible d'observer des syndromes avec amnésie et fabulation accompagnées ou non de troubles sensitivo-moteurs complexes, rappelant les troubles polynévritiques. Au complet, ce tableau permet le rapprochement avec le syndrome de Korsakoff. Nous nous autoriserons d'une tolérance de langage pour traiter en même temps des cas où l'amnésie et la fabulation ne s'accompagnent que de troubles sensitivo-moteurs discrets.

Tous les auteurs qui ont décrit le syndrome de Korsakoff ont signalé l'étiologie oxycarbonée. Korsakoff (1) lui-même disait à Paris en 1889 : « cette même forme s'observe dans l'alcoolisme, dans les intoxications... dans les empoisonnements par le sulfure et l'oxyde de carbone ».

Il importe cependant de situer ces troubles dans le cadre général des troubles nerveux et psychiques consécutifs à l'intoxication oxycarbonée.

Les troubles mentaux revêtent deux aspects principaux : confusion mentale et troubles de la mémoire, d'aspect plus ou moins démentiels.

Le syndrome neurologique peut être d'origine centrale ou d'origine méningée ; insistons seulement sur la fréquence des localisations extrapyramidales.

Nous nous arrêterons davantage à l'étude des troubles périphériques : on sait que la nature de ces derniers a fait l'objet de discussions sans nombre. Le caractère polynévritique avait paru d'abord une notion classique, en particulier à la suite de l'observation de Leudet (2). En France : Claude (3), Balthazard (4), Lhermitte (5), dès 1913, démontrent l'absence de lésions toxiques périphériques dans l'intoxication oxycarbonée, et rattachent les troubles constatés à des compressions par hémorragie siégeant dans la gaine nerveuse. Cependant en Angleterre et en Allemagne on continue à publier des cas de polynévrites oxycarbonées. Les uns, comme ceux de Leudet, de Wilson et Winklemann, de Leppmann, de Bormann, paraissent dus à une interprétation erronée ; d'autres, comme ceux de Schwabe, de Schoeffer, de Florand, Nicoud et Froment, de Kockel, de Krause, étayés par l'expérimentation, permettent de penser qu'il existe des lésions névritiques sans compressions, mais dans lesquelles l'oxyde de carbone agit comme un gaz inerte en privant le nerf d'oxygène : il s'agit d'« anoxinévries » (Krause) et non de névrite toxique.

Nous allons maintenant décrire plus en détail les troubles que nous envisageons pour dégager les problèmes cliniques et pathogéniques qu'ils posent.

Étiologie. — Les cas d'amnésie avec fabulation sont en général le fait d'intoxication aiguë. Les troubles psychiques de l'intoxication chronique isolée sont particulièrement discutables ; « la folie des cuisinières » de Moreau de Tours (6) n'est plus admise par personne.

Il faut cependant insister sur la fréquence de l'intoxication chronique précédant l'intoxication aiguë dans nombre de cas publiés par les auteurs. Heuyer et Dublineau (7) n'hésitent pas à faire jouer le rôle prépondérant à l'action prolongée de l'oxyde de carbone. L'une de nos malades a sans doute longtemps respiré CO avant l'accident aigu.

Symptomatologie. — Les deux observations que nous rapportons sont particulièrement importantes du point de vue du temps de latence d'un mois qui s'étend entre l'intoxication et l'apparition des troubles. La notion d'*intervalle libre* paraît une donnée classique, bien mise en évidence par Greidenberg (8). Cet auteur, s'appuyant sur le matériel clinique de l'époque, affirme que la plupart des troubles sont secondaires et que le temps de latence varie en général de deux à quinze jours. Le malade, à la suite de son coma, reprend ses occupations, et c'est à cette occasion que les troubles apparaissent. Dans une observation de Brouardel il s'agit d'un médecin qui oublie non seulement le nom de ses clients, mais encore les formules médicamenteuses. Quelquefois cependant, le malade sort du coma et entre d'emblée dans la phase amnésique. Les

temps de latence les plus prolongés que nous avons retrouvés dans la littérature sont de vingt jours. Nos deux observations montrent un intervalle libre d'un mois. Nous nous réservons d'envisager à part le problème pathogénique posé par ces intervalles prolongés.

L'analyse des troubles montre un déficit profond non seulement des facultés mnésiques, mais aussi des fonctions intellectuelles en général. Cette constatation n'est pas pour nous étonner si l'on songe que le problème des rapports de la psychopolynévrite et de la démence est toujours en suspens. Aussi bien, nombre d'observations sont publiées en français sous le titre de « démence ».

Troubles mnésiques : ils sont, dans la forme envisagée, assez globaux, portant tant sur la mémoire de fixation que sur la mémoire de conservation, provoquant une amnésie aussi bien rétrograde qu'antérograde, et une désorientation complète. Nous croyons qu'il est impossible de bien séparer des formes antérogrades ou rétrogrades.

La fabulation paraît beaucoup plus intéressante à étudier. Le terme de fabulation compensatrice, s'il paraît s'appliquer à nombre de cas, nous semble être notoirement incomplet et bien souvent recouvre des troubles paramnésiques importants et particulièrement intéressants.

Une de nos malades entre autres présentait à l'occasion de certains souvenirs de curieux phénomènes d'extension : rappelant la visite d'un médecin japonais, elle nous parle d'un voyage en Chine ; et au sujet d'une présentation à un cours, elle raconte un séjour de deux semaines chez le médecin qui l'a présentée. Lorsqu'on essaie de critiquer ces assertions, elle présente une adhérence solide aux idées exprimées. En plein mois de mai, en présence d'arbres feuillus et d'arbustes en fleur, la même malade affirme que la date est novembre. Tous les essais de rectification se heurtent à une complaisance souriante. « Si cela vous fait plaisir... mais je sais bien que nous sommes en novembre. » Une méconnaissance systématique analogue existe même en ce qui concerne le lieu, elle est persuadée qu'elle a été transportée à Saint-Louis et n'admet pas qu'on lui dise qu'elle se trouve à Sainte-Anne. Schutz (9) signale un cas de fabulation paramnésique avec amnésie.

Indépendamment de l'amnésie et de la fabulation, il est facile de mettre en évidence des troubles plus profonds. Le ton affectif est souvent touché, le malade est triste, geignard, se lamentant, ou au contraire béat et niaisement euphorique, débite tranquillement des énormités fabulatoires.

Les fonctions intellectuelles supérieures sont touchées elles aussi de façon variable ; au début, le déficit paraît très étendu, donnant l'impression d'une démence globale.

L'examen physique ne révèle aucun trouble organique grave autre que neurologique. On note souvent au début une hyperréflexie tendineuse. Plus rarement, il existe de l'hyperesthésie, quelquefois encore des signes de polynévrites au complet. Dans un de nos cas, l'apparition des troubles mentaux a été accompagnée d'une impotence complète des membres inférieurs.

Les troubles plus fréquemment associés relèvent d'une atteinte du système extrapyramidal, le plus souvent tremblement, plus rarement mouvements choréiques, parfois encore une hypertonie généralisée. Le tableau complet comporte encore de graves troubles sphinctériens : le gâtisme provoque fréquemment des escarres.

Telle est la physionomie générale quelques jours après l'installation. L'allure, le ton affectif, les troubles déficitaires font penser davantage à une démence qu'à une confusion.

L'évolution viendra contresigner l'un ou l'autre de ces diagnostic. Il est rare que dans les semaines ou les mois suivant l'apparition des troubles on n'assiste pas à une rétrocession légère de l'amnésie et des troubles intellectuels ou affectifs. C'est ainsi qu'on signale le cas d'un malade, au début absolument indifférent, qui réagit normalement à l'annonce de la maladie grave de l'un des siens. Tel autre parvient à retrouver son lit, à indiquer son nom ou même la date exacte. Le gâtisme diminue et disparaît. Mais l'amélioration se borne fréquemment à des petits détails et le déficit reste énorme, justifiant l'étiquette de démence.

Rayneau, discutant une présentation de l'un de nous, crut devoir remarquer que le pronostic était d'autant plus sombre qu'une intoxication lente avait précédé l'épisode aigu. Pour cet auteur, l'existence d'un intervalle

libre était l'apanage des formes graves et consécutives à l'intoxication chronique.

Nous croyons pouvoir discuter la valeur de ces éléments pronostiques. Notre malade n° 2 guérit malgré l'intoxication chronique et le temps de latence ; de même des malades de Greidenberg, de Courtois Y., André et Trelles (10), etc.

Dans la règle, les troubles physiques rétrocèdent pour disparaître de manière quasi complète au bout d'un ou deux mois.

Insistons encore sur l'évolution heureuse, spontanée et inattendue de certains syndromes. Ainsi, le 17 février 1913, Briand (11) et Salomon présentaient à la Société clinique de médecine mentale, un malade étiqueté par eux : troubles intellectuels à forme démentielle ; le 15 mai de la même année Truelle (12) présentait le même malade guéri, contrairement au pronostic préalablement porté. L'observation de notre malade n° 1, publiée le 1er mars 1936, se clôturait par ces mots : « évolution précipitée vers une démence qui paraît devoir se fixer » ; le malade, très considérablement amélioré, est sorti à l'heure actuelle.

Formes cliniques. — Nous pourrions décrire à cette affection :

Des formes immédiates et des formes retardées ;

Des formes graves à évolution démentielle ;

Des formes bénignes à évolution confusionnelle ;

Une observation de Heuyer et Dublineau (7) permet de considérer la forme spéciale de l'enfant réalisant le tableau d'un arrêt et d'une régression du développement intellectuel.

Diagnostic. — Nous n'aurons le droit d'affirmer l'origine oxycarbonée qu'en l'absence de tout éthylisme, de toute syphilis. L'allure générale permet bien souvent d'éliminer l'alcoolisme, dont la psycho-polynévrite s'accompagne de signes nerveux périphériques francs et surtout d'un cortège commémoratif onirique. Le diagnostic est plus difficile avec certains paralytiques généraux atypiques. Crouzon (13) a eu à discuter l'origine d'un tabes éclatant après une intoxication oxycarbonée aiguë. L'âge du malade permettra quelquefois de discuter une involution sénile à type presbyophrénique.

Avant de discuter les problèmes pathogéniques et nosologiques posés par l'existence des troubles envisagés, nous donnerons le résumé de deux observations de malades traités ces temps derniers, à l'asile clinique Sainte-Anne à Paris, l'un dans le service du professeur Claude, l'autre dans le service du Dr Capgras.

Observation I. — M. B..., quarante-quatre ans, a été victime le 7 décembre 1935 d'une intoxication qui coûta la vie à une de ses filles et provoqua, chez sa femme, un coma typique avec troubles extrapyramidaux persistants. Lui-même a été à peine incommodé, si bien qu'il fut fortement soupçonné d'avoir provoqué l'intoxication de sa famille. Très actif pendant les semaines qui ont suivi, il a repris son travail. Le 6 janvier 1936 il présente des troubles confusionnels légers qui vont en s'aggravant et nécessitent l'internement.

On lira dans la *Semaine médicale des hôpitaux de Paris* du 1er mars 1936 (14) les détails de l'observation. Notons que, à côté d'un tremblement léger, existait un syndrome de déficit avec amnésie et fabulation.

A partir du 18 mars, alors que l'état semble définitivement fixé, le malade récupère rapidement les facultés perdues. Dès le 1er avril les troubles mnésiques sont atténués, l'orientation correcte, le tremblement disparaît vers le 20 avril.

Sorti le 18 mai, M. B... a repris son travail le 1er juin.

Obs. II. — Mme B..., née D..., cinquante-six ans, concierge, a été intoxiquée à deux reprises, le 9 puis le 10 mars 1936. Elle ne présenta pas de coma. Après un séjour de cinq jours à l'hôpital elle reprend ses fonctions de concierge. Un mois plus tard, le 7 avril, elle se perd dans la maison, néglige de s'habiller, oublie les noms des locataires. Elle est internée le 18 avril.

L'impotence des membres inférieurs est complète. Amnésique et fabulante, la malade fait songer à une presbyophrénique. On lira dans les *Annales médico-psychologiques*, numéro de mai 1936, l'observation complète de cette malade (15).

Dès le 20 mai, la restitution est à peu près complète et, depuis le 15 juin, Mme B. assure la loge d'un immeuble de 70 locataires.

Obs. III. — Nous citerons cette malade en raison des problèmes médico-légaux posés par l'intervalle libre.

Mlle Renée M..., trente-neuf ans, est une paranoïaque revendicante qui depuis dix mois se trouvait en chômage ; le 17 mai 1933 elle tente de s'intoxiquer avec le gaz d'éclairage. Une voisine alertée par l'odeur interrompt la tentative, et la victime s'en tire apparemment avec un séjour de trois jours à l'Hôtel-Dieu. Dix-neuf jours plus tard, le 6 juin 1933, Mlle M... présente brusquement un état confusionnel avec raptus qui la fait divaguer dans les rues. Amenée en pleine confusion à l'infirmerie spéciale puis à Sainte-Anne, elle se « réveille » à l'asile au début de juillet.

Rapidement les troubles s'amendent... mais les tendances revendicatrices et paranoïaques utilisent l'amnésie et Mlle M... écrit lettre sur lettre pour protester contre son intoxication criminelle. Sortie, elle menace de mort la concierge de son immeuble et est réinternée.

La constatation chez les intoxiqués par l'oxyde de carbone de syndrome amnésie-fabulation pose un double problème. S'agit-il d'un mécanisme de désintégration asphyxique provoquant un délabrement anatomique ? Au point de vue nosologique doit-on classer les troubles observés dans la classe des démences ou dans celle des confusions ?

D'une manière générale, le mode d'action nocive de l'oxyde de carbone est considéré comme étant un mode asphyxique, anoxhémique, et non toxique. C'est du moins l'opinion courante en France dans les milieux neurologiques et médico-légaux. En Allemagne, au contraire, les études anatomo-pathologiques montrant les lésions électives de l'intoxication oxycarbonée tendent à faire admettre la théorie toxique. La thèse récente de Desoille (16) semble militer en faveur de l'étiologie asphyxique ; cet auteur, en effet, a provoqué expérimentalement chez l'animal des lésions analogues par l'asphyxie mécanique et par l'asphyxie oxycarbonée, à condition toutefois que l'asphyxie mécanique soit aussi lente que l'asphyxie oxycarbonée. Telle est donc la conception courante du point de vue étiologique.

Le syndrome amnésie-fabulation représente-t-il en soi un ensemble clinique lié à un facteur pathogène toxique ? Ce syndrome se trouve réalisé à l'état pur dans l'éthylisme chronique, dans la psychose de Korsakoff. Cependant il semble que dans la psychopolynévrite le symptôme spécifiquement toxique soit plutôt la polynévrite.

Au point de vue anatomique, l'importance des hémorragies est classique, soit d'une façon diffuse dans toute l'écorce cérébrale, soit prédominantes à certaines régions, plus particulièrement les noyaux gris de la base.

L'association de lésions hémorragiques et dégénératives est très fréquente. Quant aux dégénérescences secondaires, dégénérescence hyaline, calcifications, elles ont été décrites par plusieurs auteurs.

Le type de lésion présenté par les malades est variable, et cette variabilité doit dépendre non seulement de l'individualité, mais aussi de l'état antérieur des vaisseaux, fragilisés souvent par atteinte syphilitique toxique et par athérome.

La pathogenèse de l'intervalle libre resterait encore à discuter. Sur ce point, Vermeylen, discutant à la Société de médecine mentale de Belgique une communication de Baonville Ley et Titeca (17), émettait l'hypothèse suivante : « L'accident fait subir à l'organisme une préparation et sur ce terrain un accident peu grave fait apparaître des troubles. » Une telle opinion nous paraît un peu gratuite. Dans les observations que nous avons feuilletées, comme dans nos cas personnels, nous n'avons jamais eu la notion d'accident, si minime soit-il, déclenchant l'amnésie à la suite de l'intoxication.

Les partisans de la théorie toxique font intervenir une « décharge » des substances toxiques élaborées à la suite de l'absorption de l'oxyde de carbone, hypothèse elle-même discutable puisqu'elle construit à son usage toute une série de substances et de mécanismes jusqu'ici inconnus.

Un dernier point d'importance capitale quant à la détermination de la nature des troubles est l'existence de cas curables, et l'évolution particulière de ces syndromes. La guérison rapide de nos malades, leur restitution complète nous paraissent être des arguments d'importance en faveur de la qualification de confusionnels des épisodes envisagés. Certes, il existe des cas chroniques, ce qui n'élimine point le diagnostic de confusion, mais il en existe moins que beaucoup d'auteurs l'indiquent, et nous sommes persuadés qu'une enquête rigoureuse à la recherche des cas étiquetés incurables permettrait de constater bien des guérisons.

Bibliographie.

1. KORSAKOFF, Sur une forme de maladie mentale combinée avec la névrite multiple dégénérative (*C. R. Congrès internat. méd. ment.*, 1889, p. 75).

2. LEUDET, *Arch. génér. méd.*, mai 1865.

3. CLAUDE, Existe-t-il une polynévrite par intoxication oxycarbonée ? (*Progrès médical*, 24 mai 1913, p. 265 ; *IIIe Congrès méd. lég.*, 1913).

4. BALTHAZARD, Article « Oxyde de carbone », in *Nouveau Traité de médecine*, t. VII.

5. CLAUDE et LHERMITTE, Recherches expérimentales sur l'action de l'intoxication oxycarbonée

sur les centres nerveux (*C. R. Soc. biol. Paris*, 3 février 1912).

6. MOREAU DE TOURS (fils), Des troubles intellectuels dus à l'intoxication lente par le CO, Paris, 1876.

7. HEUYER et DUBLINEAU, État démentiel chez un enfant consécutif à une intoxication oxycarbonée chronique (*A. M. P.*, 1933, t. II, p. 223).

8. GREINDENBERG, Des psychoses consécutives à l'intoxication oxycarbonée (*A. M. P.*, 1900, t. II, p. 58).

9. SCHUTZ, Korsakowsche Syndrom bei CO Vergiftung (*Berl. Klin. Woch.*, 1908, S. 1621).

10. COURTOIS, Y. ANDRÉ et TRELLES, Séquelles mentales d'intoxication oxycarbonée aiguë. Deux observations (*A. M. P.*, 1933, t. I, n° 2, p. 160).

11. BRIAND et SALOMON, Troubles intellectuels à forme démentielle consécutifs à une intoxication par CO (*Soc. clin. méd. ment.*, 1913, 17 février, p. 55).

12. TRUELLE, *Société clinique de méd. ment.*, 1913, p. 147.

13. CROUZON (O.), Intoxication par l'oxyde de carbone suivie en apparence de troubles nerveux, tabes révélé par l'accident (*Ann. méd. lég.*, 1923, p. 573).

14. LÉVY-VALENSI, PHILBERT, BELEY, AJURIAGUERRA, Intoxication oxycarbonée familiale (*Semaine des hôp. Paris*, 1er mars 1936).

15. DAUMEZON (G.), Amnésie retardée dans une intoxication oxycarbonée (*A. M. P.*, mai 1936).

16. DESOILLE, Troubles nerveux dus aux asphyxies aiguës (*Thèse Paris*, 1932).

L'AGRANULOCYTOSE EN RELATION AVEC LES AUTRES RÉACTIONS LEUCOCYTAIRES DANS L'ORGANISME (1)

PAR

Gunter WALLBACH

Nous comprenons, sous le nom d'agranulocytose, une diminution marquée des leucocytes du sang circulant accompagnée d'une augmentation du pourcentage des lymphocytes. Ce phénomène, envisagé déjà auparavant, est observé spécialement par Türk comme réaction spéciale du sang dans quelques maladies infectieuses. Mais une telle réaction leucocytaire est extraordinaire, puisqu'elle ne s'envisage pas parmi les autres réactions du sang qui se caractérisent par d'autres manifestations. C'est pourquoi Türk a regardé ce phénomène comme un symptôme d'un épuisement de la moelle osseuse. Dans les stades finaux de cette maladie d'agranulocytose, une atrophie de la moelle osseuse s'envisage en effet. Quand même Türk inclinait à considérer la diminution des leucocytes comme un phénomène particulier se trouvant tout au plus chez le typhique et dans la tuberculose miliaire, il n'a jamais avancé l'opinion extrême que cette agranulocytose signale une maladie spéciale, comme l'a décrit W. Schultz dernièrement.

Mais le fait que quelques maladies, dans certaines phases de l'évolution, sont aussi accompagnées d'une leucopénie lymphatique signale qu'il ne doit pas s'agir d'un phénomène extraordinaire qui ne puisse pas être incorporé parmi les autres réactions leucocytaires consécutives au processus infectieux. Comme nous ne l'ignorons pas par des recherches de Türk, il y a de différentes phases des réactions leucocytaires dans les maladies infectieuses comme la polynucléose, la monocytose et la lymphocytose. De l'autre côté, il y a bien des auteurs qui ont envisagé, sous certaines circonstances, des diminutions marquées des polynucléaires. Après l'immunisation passive par des bactéries vaccinées, Holler pouvait constater une leucopénie passagère, spécialement une telle des polynucléaires. Les mêmes observations sont décrites par Schneider. C'est aussi la réaction à tuberculine qui s'accompagne d'une leucopénie marquée. Enfin, les injections parentérales de protéides effectuent de telles apparitions leucopéniques, et cela nous contraint à mentionner aussi les leucopénies anaphylactiques et les réactions équivalentes dans l'asthme bronchial. Dans toutes ces conditions, une leucopénie accompagnée d'une augmentation relative des lymphocytes se met en évidence.

Ces réactions régulières signalées dans certaines conditions nous prouvent qu'il doit s'agir de réactions ordinaires. Tout cela a engagé Wallbach à soumettre une autre fois les réactions leucocytaires chez les hommes et chez les animaux à un examen d'un nouveau point de vue.

Dans ces recherches, Wallbach a pratiqué des injections de bactéries au lapin par voie intraveineuse. En modifiant les examens des autres auteurs, Wallbach a observé les réactions

(1) Travail du Laboratorium voor Medisch-Biologische Onderzoekingen, Schoutenstraat, 46, La Haye.

cellulaires déjà trois minutes après l'injection. En petits intervalles, le sang circulant fut contrôlé à l'égard de sa teneur en leucocytes. Dans ces recherches, il résultait que le *Bacillus coli* effectuait une diminution progressive des leucocytes polynucléaires de manière que s'envisagèrent dans le sang des phénomènes correspondant à ceux dans l'agranulocytose. Ces leucopénies lymphocytotiques conditionnèrent en général la mort des lapins. Après injections d'autres bactéries, il fallait observer principalement les réactions cellulaires. C'était seulement l'intensité des réactions qui se changeait. Après injection des bactéries d'une virulence diminuée, les réactions se développèrent plus vite, de manière que des bacilles avirulents conditionnaient une leucopénie passagère succédée par l'augmentation des polynucléaires et des autres phases consécutives à la réaction cellulaire.

Ainsi, il résulte de ces recherches que la leucopénie lymphocytaire est en vérité la première phase de toutes les autres réactions cellulaires qui se développent toujours après des irritations infectieuses. C'est seulement chez des organismes fragiles que cette phase s'observe plus longtemps. Mais, dans les conditions ordinaires, la petite durée d'une leucopénie qui quelquefois s'envisageait dans nos recherches seulement pendant deux minutes cachait cette phase aux yeux du spectateur.

En vue de la durée de la leucopénie lymphocytaire, il faut noter que *l'intensité de la phase leucopénique dépend de la virulence du bacille.* Or, la virulence est un symptôme se trouvant en relation du comportement de l'organisme infecté. Une diminution de la virulence des bactéries peut être pratiquée par des influences différentes sur le virus ainsi que par une atténuation de l'émulsion des bactéries. Mais une telle avirulence peut être effectuée aussi par l'altération de la réaction de l'organisme, comme par exemple par l'immunisation active ou passive. Puisque la virulence des bactéries représente un facteur dépendant de la réaction de l'organisme respectif, on peut généraliser en disant que *la phase leucopénique, après une infection d'un organisme, est une manifestation de la condition d'immunité.*

Ainsi, nous pouvons constater, au moyen de nos injections de bactéries, que l'immunisation progressive de l'organisme peut altérer profondément les réactions leucocytaires. Ces recherches ont été décrites par Wallbach. Quand un lapin non traité auparavant a été injecté par des colibacilles par voie intraveineuse, il se manifeste des leucopénies lymphatiques s'envisageant jusqu'à la mort du lapin. Mais si quelques animaux survivent à ces réactions, l'injection secondaire pratiquée huit jours plus tard effectue une réaction pareille qui ne se manifeste que trois heures, jusqu'à ce que les autres réactions leucocytaires suivent, comme la polynucléose, la monocytose et la lymphocytose. Si, enfin, le lapin est immunisé très fort par quatre ou cinq injections des colibacilles, il faut envisager une condition où la leucopénie lymphatique se voit seulement deux à trois minutes. Dans ces conditions, cette leucopénie peut échapper à l'observateur si ce sont seulement des moments avancés qui subissent l'examen.

Cette leucopénie lymphatique représente un symptôme d'immunité qui est spécifique contre les bacilles injectés. Si les lapins immunisés contre les colibacilles reçoivent des injections de streptocoques, par exemple, il résulte une leucopénie d'une longue durée, comme si ces animaux n'avaient jamais reçu des injections bactérielles. De cette manière, *l'observation de la leucopénie lymphatique peut servir de signe pour différencier les différents bacilles d'un groupe bactériologique.* Parmi les bacilles du groupe de typho-coli, Wallbach pouvait représenter des affinités de quelques bacilles de manière que ces bacilles peuvent être substitués pendant l'immunisation. Dans ces recherches, les affinités mutuelles des bactéries se prouvaient ; d'autres caractères que cela pouvaient être constatés par des examens d'agglutination d'après Castellani.

Les phénomènes de leucopénie lymphatique ressemblent complètement à ceux que nous pouvons envisager dans l'agranulocytose. Il s'agit d'une disparition ou d'une diminution des leucocytes du sang circulant, spécialement d'une, celle des polynucléaires. C'est un symptôme qui est familier à beaucoup de maladies infectieuses, à beaucoup d'intoxications, à des anaphylaxies, à des vaccinations. En peu de mots, *la leucopénie lymphatique représente un phénomène qui peut être regardé comme symptôme primaire de toutes les réactions*

leucocytaires consécutives à des infections et à des intoxications. Mais, jusqu'ici, les examens du sang sont pratiqués à un moment très avancé, de manière que les leucopénies échappèrent au spectateur.

La leucopénie appartient à des manifestations passives de l'organisme. Comme il se trouve dans tous les processus irritatifs, la première réaction de l'organisme aux influences extérieures consiste en destructions cellulaires, comme cela se réalise aussi dans les inflammations locales. D'après beaucoup d'investigateurs, la première phase de l'inflammation est la nécrose tissulaire ; c'est seulement plus tard que les réactions leucocytaires du foyer d'inflammation se manifestent, peut-être conditionnées directement par la nécrose même. C'est seulement dans des processus très irritatifs que la nécrose peut se manifester très longtemps. Et si nous pouvons constater une leucopénie de longue durée dans quelques maladies, nous pouvons constater aussi qu'il s'agit d'influences très fortes sur l'organisme. Dans les deux cas, la nécrose ou plutôt la réaction passive d'une longue durée est un symptôme d'une immunité minime de l'organisme.

Ainsi, nous pouvons envisager les leucopénies aussi en périodes avancées dans quelques affections de l'organisme. Dans la typhoïde et la paratyphoïde, la leucopénie lymphocytaire est caractéristique. C'est aussi dans l'influenza que l'on peut constater ce symptôme. Il faut diriger l'attention aussi sur quelques maladies d'une étiologie inconnue où cette leucopénie lymphatique se signale. Beaucoup de maladies décrites sous le nom de lymphadénose aleucémique, de panmyélophtisie, d'anémie aplastique appartiennent aux réactions leucopéniques lymphatiques. C'est aussi dans quelques intoxications que cette réaction leucocytaire s'envisage. Ainsi, après l'arsénobenzène, après le collargol et la sonnifène, il y a de véritables états d'agranulocytose. Mais les leucopénies après intoxication par des toxines leucocytaires comme par thorium X ou par benzol, par exemple, appartiennent à un autre groupe de processus. Il faut distinguer ces deux groupes d'agranulocytoses les uns des autres.

Une telle distinction des agranulocytoses infectieuses et toxiques vis-à-vis des leucopénies spécifiques se résulte par *des examens microscopiques des organes intérieurs.* La pathogénie nous montre qu'il s'agit de deux processus profondément différents. Après intoxication par le benzol et le thorium X, il s'agit de destruction de la moelle osseuse, de manière que la formation des leucocytes est entravée. C'est seulement dans l'intoxication par benzol que la pulpe de rate signale quelques processus phagocytaires de détritus de chromatine. Mais ces absorptions ne jouent qu'un rôle secondaire. De tout autre caractère s'éprouvent les symptômes d'une leucopénie lymphatique après application des bactéries. Immédiatement après l'administration des bactéries, bien des leucocytes se trouvent en amas dans la pulpe de rate et dans les espaces interlobulaires du foie. D'abord, ces amas nous paraissent être un symptôme d'une altération de la distribution des bactéries à l'intérieur du sang. Mais, bientôt, on peut envisager à l'intérieur de ces amas cellulaires des destructions cellulaires accompagnées de phagocytoses par des cellules ambiantes.

Si nous regardons les altérations dans les organes intérieurs chez les hommes atteints par des infections agranulocytaires, on peut constater principalement les mêmes altérations. La moelle osseuse est remplie d'une quantité normale de cellules quand même le taux de cellules s'est abaissé dans le sang circulant. Cette atrophie marquante de la moelle osseuse est un signe caractéristique de ces processus agranulocyteux, comme cela se voit aussi dans les expériences sur des animaux. Chez les malades, Rotter pouvait envisager une bonne teneur en cellules dans la moelle osseuse. David décrit une moelle normale dans les épiphyses. Si Schultz ou Friedmann pouvaient observer une moelle osseuse atrophique chez leurs malades, cela doit être conditionné parce qu'il s'agissait de stades finaux ou d'intoxications spécifiques.

Ainsi, il est évident que *l'agranulocytose représente un symptôme, mais non une maladie autonome.* Beaucoup de maladies infectieuses peuvent être accompagnées d'une agranulocytose. Cela nous montre qu'il n'y a pas une étiologie uniforme de l'agranulocytose. Jusqu'ici, un bacille spécifique n'est pas décelé. Au contraire, il faut noter que toutes les influences toxiques ou irritatives peuvent

entraîner une agranulocytose si une certaine fragilité de l'organisme est donnée. Cela est mis en évidence aussi par R. Letulle dans son dernier résumé.

La signification de l'agranulocytose est située dans son importance comme pronostic. En général, ce phénomène décèle une immunité minime de l'organisme, tandis que l'augmentation des polynucléaires avec une déviation à gauche est déjà un symptôme d'une immunité. Naturellement, le signe d'une immunité très marquée est la monocytose et la lymphocytose. Néanmoins, il est nécessaire de reviser les opinions sur l'importance pronostique de la polynucléose. Quand même la polynucléose signifie une immunité non très marquée, il s'agit pourtant d'une immunité plus prononcée que celle qui est donnée que nous constatons dans l'agranulocytose.

En ce sens, il faut pratiquer une *thérapeutique appropriée.* En complétant ses recherches sur la pathogénie de l'agranulocytose, Wallbach pouvait noter chez des lapins rendus leucopéniques par des bacilles coli qu'en général les substances irritantes effectuent une agranulocytose encore plus prononcée puisque ces irritations se superposent à celles causant l'agranulocytose en soi-même. Ces observations expérimentales correspondaient aux expériences cliniques. Néanmoins, il y a des substances qui peuvent irriter spécifiquement a moelle osseuse en sens d'une augmentation des granulocytes dans cet organe. Les nucléotides pentosiques signalent la particularité d'irriter la moelle osseuse en conditionnant une augmentation granulocytaire. Cela ne s'envisage seulement que dans des recherches cliniques. Wallbach pouvait constater, chez des lapins rendus agranulocytaires par des colibacilles, que les nucléotides stimulent les granulocytes de manière que les phénomènes agranulocytaires disparaissent complètement. Ainsi, nos examens sur la pathogénie de l'agranulocytose nous donnent la possibilité de la standardisation des médicaments contre cette maladie.

En résumé, il faut constater que l'agranulocytose d'une longue durée signifie seulement un symptôme qui peut résulter de tous les processus irritatifs. Il s'agit de la première phase des réactions leucocytaires. L'agranulocytose est la phase passive vis-à-vis des autres phases actives dans les réactions leucocytaires. C'est pourquoi il faut considérer l'agranulocytose d'une longue durée comme symptôme d'une immunité abaissée. L'exactitude de nos opinions sur la pathogénie de l'agranulocytose peut être prouvée par la standardisation des médicaments actifs contre l'agranulocytose sur des animaux rendus agranulocytaires par notre méthode. Cette standardisation expérimentale correspond complètement aux actions des mêmes substances sur des cas d'agranulocytose chez l'homme.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Fièvre et syphilis.

La fièvre syphilitique peut s'observer au moment du chancre (fièvre syphilitique prodromique de Guntz), au moment des accidents secondaires ou coïncider avec la période tertiaire. Cette dernière peut s'associer à des lésions hépatiques, pleuro-pulmonaires, cérébro-méningées ou rénales, ou bien évoluer comme une fièvre syphilitique essentielle. Le rythme de la fièvre est, dans ce cas, très variable. On peut observer : une forme typhoïde avec hyperthermie continue, une forme intermittente pseudo-palustre, une forme à clochers irréguliers pseudo-puerpéraux.

Le cas que rapporte J. ORGAZ (*La Prensa medica argentina*, 44, 13, 646, 31 mars 1937), était de type typhoïde, et le diagnostic fut rendu difficile par le fait que le séro-diagnostic de Widal était positif pour le bacille d'Éberth.

M. DÉROT.

La lymphographie.

BROVELLI et DOLFINI (de Pavie) (*Radiologia medica*, 23, 5, 293, mai 1936), ont mis au point un procédé de lymphographie par injection de bioxyde de thorium colloïdal. Chez certains vertébrés inférieurs, le système lymphatique est rendu tout entier visible, comme le montrent les clichés reproduits dans l'article. Chez le lapin, le chien, le cobaye, il est possible, à l'aide d'injections dans le tissu sous-cutané des membres, la langue ou la cloison nasale, de rendre radiologiquement visibles les lymphatiques du territoire correspondant. L'injection dans un ganglion poplité a permis l'opacification des voies efférentes jusqu'au canal thoracique inclusivement. Une injection dans le foie a opacifié des lymphatiques rétrosternaux; une injection dans le testicule, les lymphatiques efférents; une injection dans l'épidydime, les voies spermatiques. Des vérifications histologiques ont été faites. Le thorium ne semble pas provoquer de réaction inflammatoire, mais une intense réaction histiocytaire. L'injection directe dans les voies lymphatiques provoque habituellement l'obstruction définitive de celles-ci.

M. DÉROT.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — IMPRIMERIE CRÉTÉ, CORBEIL.

REVUE BISANNUELLE

LA PHARMACOLOGIE EN 1937 [1-2]

PAR

le Pr M. TIFFENEAU

I. — LIVRES ET MANUELS. ENSEIGNEMENT DE LA PHARMACOLOGIE EN FRANCE. NÉCROLOGIE.

Depuis notre revue de 1935, les plus importants manuels de pharmacologie ont fait l'objet de nouvelles éditions qui ont été mises à jour soit par leurs auteurs eux-mêmes : *Applied Pharmacology*, par Clark (Edimbourg), *Manual of Pharmacology*, par Sollmann (Philadelphie), soit par de nouveaux auteurs : *Lehrbuch der Pharmakologie* de Poulsson, 11e édition revisée par Liljestrand (Stockholm), *Manual of Pharmacology* de Dixon, 8e édition remaniée par Smart (Londres). Ces ouvrages seront analysés à la fin de ce numéro à la partie bibliographique.

Un nouveau manuel, intitulé *Handbook of tropical Therapeutics*, a été publié par R.-W. Chopra, le distingué professeur de pharmacologie au Medical College de Calcutta, dont nous avons déjà signalé le livre sur les drogues indigènes de l'Inde (1933) et celui sur les anthelminthiques avec Chandler (1928). Bien que s'appliquant surtout à la thérapeutique tropicale qui, sauf certains produits spéciaux, ressemble d'ailleurs beaucoup à la thérapeutique de notre pays, ce livre comporte une part pharmacologique très importante et mérite d'être consulté par les pharmacologues autant que par les thérapeutes.

Le tome III du *Heffter's Handbuch der experimentellen Pharmakologie* n'est pas encore complètement achevé. Une quatrième partie a paru en 1935, comprenant les terres rares, le molybdène, le tungstène (Wolfram) et le bismuth. La publication de la cinquième partie est annoncée pour la fin de 1937, elle comprendra *Mercure, Aluminium, Glucinium* (*Beryllium*) et *Uranium*, et sa publication sera accompagnée d'une table générale des auteurs et des matières s'appliquant à l'ensemble des trois tomes. Quant au supplément, il s'est enrichi de trois nouveaux volumes : le tome II consacré aux narcotiques de la série grasse (aliphatique), par Koehmann, le tome III comprenant les articles suivants : *Atropine* (von Œttingen), *Constituants de l'hypophyse* (Schaumann) *et des parathyroïdes* (Holtz), *Composés de l'arsenic* (Keese) *et de l'antimoine* (Œlkers) et le tome IV, en anglais, *General Pharmacology* par Clark (Edimbourg) ; ces deux derniers volumes sont accompagnés de tables des auteurs et des matières.

Au point de vue de la pharmacologie générale, nous signalerons le remarquable ouvrage de Gellhorn et Régnier sur la *Perméabilité en physiologie et en pathologie générale*, Paris, Masson, 1936, qui sera également analysé plus loin.

Nous-même avons publié dans l'*Encyclopédie Française*, tome IV, *La Vie*, chapitre IV, 4.62, pages 6 à 15, un article sur les modificateurs de la vie (Agents chimiques ; Poisons) exposant aussi clairement et aussi brièvement que possible les données essentielles concernant les actions pharmacodynamiques.

L'enseignement de la pharmacologie dans les Facultés de médecine françaises a bénéficié de la création d'une nouvelle chaire de pharmacologie à la Faculté de Toulouse, ce qui porte à quatre le nombre de ces chaires en France. Le nouveau titulaire, le Dr Bugnard, agrégé de physique depuis 1933, s'est spécialisé depuis plusieurs années dans les problèmes de pharmacodynamie générale. Nous nous réjouissons non seulement pour cette création de chaire, mais aussi pour le choix heureux de son nouveau titulaire qui, par sa personnalité et par sa double formation physique et physiologique, rendra de grands services à la pharmacologie.

Nous avons l'espoir que de telles créations se renouvelleront dans l'avenir et que, dans un temps peu éloigné, toutes nos Facultés seront pourvues d'un enseignement régulier et dotées de chaires avec tous leurs attributs, crédits et personnel de recherche. On sait qu'il n'en est pas encore ainsi, notamment en ce qui concerne les agrégés ; en effet, à part la Faculté de Paris, les trois autres chaires de pharmacologie (Marseille, Montpellier, Strasbourg) sont dépourvues d'agrégé spécialisé.

Nécrologie. — Les années 1936 et 1937 ont enlevé à la science pharmacologique trois distingués collègues, les professeurs Holste (Belgrade), Koehmann (Halle) et Likatcheff (Leningrad). Pour notre part et dans notre propre laboratoire, nous avons eu la douleur de perdre le Dr Broun qui, pendant huit années, fut notre très dévoué et très précieux collaborateur. Nous lui avons consacré, à la fin de ce numéro, une notice nécrologique.

(1) Notre revue de pharmacologie étant devenue bisannuelle, le présent article sur la pharmacologie en 1937 fait suite à notre revue de 1935 parue en deux numéros, l'un le 20 juillet et le second le 17 août.

(2) Plus limitée encore que les autres années par l'espace qui nous est accordé, notre revue pour 1937 ne comprend que les chapitres suivants : Digitaliques (Tiffeneau) ; Anesthésiques locaux (M. Sivadjian).

II. — DIGITALIQUES

PAR

M. TIFFENEAU

La pharmacologie et la chimie des digitaliques ont fait dans ces dernières années des progrès considérables. Des articles ou ouvrages importants ont été publiés sur ce sujet, à savoir, pour la pharmacologie : Lendle, *Digitaliskörper und verwandte herzwirksame Glykoside* (digitaloïde), dans le 1[er] tome du supplément au *Heffters Handbuch der Pharmakologie* (Springer, 1935) ; Weese, *Digitalis* (Leipzig, 1936), et pour la chimie : Tschesche, *Die Chemie der pflanzlichen Herzgifte, Krötengifte und Saponine* der Cholangruppe, dans *Ergebnisse der Physiologie* (1936, p. 31 à 72) ; Stoll, *The cardiac glycosides, Pharmaceutical Press* (Londres, 1937) ; Elderfield, *The Chemistry of the cardiac glycosides* dans *Physiological, Reviews* (1935, XVII, 187); Raymond Hamet, *Chimie des glucosides digitaliques* (*Progrès médical*, 1933, p. 816 et 1006).

§ 1. — Titrage biologique des digitaliques.

Dans ce domaine, toujours à l'étude, nous ne signalerons que les recherches les plus importantes, aucune ne comportant d'ailleurs la mise au point de méthode nouvelle. Aussi bien pour la digitale par la méthode de la toxicité sur la grenouille (1) (Fromherz) que pour la scille, en recourant à diverses techniques, perfusion lente chez le lapin et chez le cobaye, toxicité pour le ventricule isolé de *Helix pomatia*, activité émétique chez le pigeon (Cahen et Launay) (2), il a été insisté à nouveau sur la nécessité, en ce qui concerne l'espèce animale, d'opérer sur des animaux aussi identiques que possible et, en ce qui concerne le produit essayé et l'étalon correspondant, de recourir à des préparations de même nature et réalisées dans des conditions analogues. Pour la scille notamment, la nature de l'espèce animale doit être envisagée spécialement, car il existe des différences de sensibilité de certaines espèces vis-à-vis de la scille et de l'étalon jusqu'ici proposé, le scillarène A (Cahen et Launay). Il en est de même pour la digitale, qui a donné l'occasion de montrer à nouveau que les conditions de température, et aussi d'espèce animale, influent sur la toxicité; par exemple pour ce qui concerne *Rana temporaria* du Danemark (Knud Muller) (3) et *Xenopus lævis* (Gunn et Sapeka) (4), d'où la nécessité de toujours comparer avec un étalon.

(1) *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1936, 182, 53.
(2) *Bull, Sc. pharm.*, 1937, 24, p. 257.
(3) *Quart. Journ. Pharm.*, 1936, 9, p. 21.
(4) *Quart. Journ. Pharm.*, 1936, 9, p. 753.

Aussi bien pour la digitale (5) que pour la scille (6), la nature du solvant n'est pas indifférente non seulement pour le titrage lui-même, quoique effectué comparativement, que pour la recherche des préparations galéniques les plus actives.

Notons également que, pour les animaux préalablement anesthésiés, comme c'est le cas pour le chat, la toxicité des digitaliques peut varier avec la substance anesthésique (Haskell) (7).

Diverses recherches ont eu pour objet de comparer la toxicité cardiaque des digitaliques à leurs autres actions pharmacologiques ou thérapeutiques : Chopra (8) a effectué cette comparaison chez le chat par rapport à l'action bradycardique ; Takahashi (9) a déterminé d'une part la dose toxique chez la grenouille et, de l'autre, la plus petite quantité capable d'augmenter l'amplitude cardiaque ; enfin divers auteurs ont étudié comparativement l'action toxique et l'activité émétique des digitaliques chez le pigeon : digitaline Nativelle (Raymond Hamet) (10), digitale (Lehmann) (11), scille (Cahen et Launay, *loc. cit.*), antiarine, convallatoxine, digoxine, digitoxine, ouabaïne, scillarène A, thévétine, uzarine (Chen et Anderson) (12). La voie buccale a été envisagée par Van Esveld (13) comme voie d'introduction dans l'essai de la digitaline, et l'auteur a comparé à cet effet, chez le chat décérébré, la toxicité par la voie buccale et par la voie intraveineuse. Signalons enfin une méthode d'essai clinique de la digitale consistant dans l'examen des électro-cardiogrammes, ceux-ci comportant, comme on le sait, une baisse de la valeur de la constante K (14).

§ 2. — Propriétés cumulatives des digitaliques.

En clinique aussi bien qu'en expérimentation pharmacologique, on connaît, depuis longtemps, non seulement les effets prolongés des *doses uniques* des digitaliques, mais aussi les effets cumulatifs des *doses répétées*, ces derniers étant vraisemblablement la conséquence de l'action prolongée de chacune des doses uniques.

Pour interpréter ces faits, on a généralement admis (15), depuis les travaux de Fraenkel (16) et

(5) ROSENKRANZ, *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1933, 172, 26. — CAHEN, *J. Pharm. Chim.*, 1937, 25, p. 83.
(6) CAHEN, *J. Pharm. Chim.*, 1936, 24, p. 572.
(7) *J. of Pharmacol*, 1936, 58, p. 111.
(8) *Ind. Med. Res.*, 1936, 24, p. 509.
(9) *Tokohu j. exp. Med.*, 1936, 513.
(10) *J. Ph. Chim.*, 1937, 25, p. 181.
(11) *J. Am. Pharm. Ass.*, 1936, 25, 611.
(12) *J. Am. Pharm. Ass.*, 1936, 25, p. 579.
(13) *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1937, 184, p. 450.
(14) *J. Clin. Invest.*, 1935, 14, 725.
(15) CUSHNY, *Digitalis Monography*, 1925, p. 201. — STRAUB, in *Heffters Handbuch*.
(16) FRAENKEL, *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1904, 51, 84.

surtout depuis ceux de Hatcher (1), que les digitaliques se fixent solidement sur la fibre cardiaque et que, par leur administration répétée ou prolongée, ils s'y accumulent.

C'est seulement depuis les publications de Fromherz et Welsch (2) en 1931, et surtout depuis les travaux de Bauer, seul ou avec Fromherz (3-4), et aussi depuis ceux de Weese (5) et de Lendle (6), que les effets cumulatifs des doses répétées de digitaliques, ont pu être attribués non plus exclusivement à une fixation durable et par conséquent à une accumulation du poison sur la fibre cardiaque, mais aussi à un développement progressif de l'atteinte portée par le poison sur cette fibre, cette atteinte progressive pouvant déjà se manifester pour une dose unique, et d'une manière d'autant plus marquée que la dose est plus forte (7) et que, par la suite, elle est répétée un certain nombre de fois ; en un mot, il y aurait non pas exclusivement fixation (ou imprégnation) plus ou moins durable du poison sur la fibre cardiaque, mais aussi « empreinte » laissée par celui-ci sur l'élément cellulaire, avec ce caractère propre et bien curieux que, au lieu de s'affaiblir progressivement, les effets de cette empreinte iraient tout d'abord en croissant pendant un certain temps, pour s'atténuer ensuite peu à peu (8). Cette particularité d'action des digitaliques avec persistance et même aggravation des effets est si curieuse, que Heubner a proposé de donner à de tels faits en marge de la normale le nom de *phénomènes allobiotiques* ou d'*allobiose* (9).

Dans les lignes qui suivent, nous examinerons tout d'abord quelques-uns des faits expérimentaux sur lesquels sont établis les phénomènes d'accumulation, puis nous envisagerons quel peut en être le mécanisme. Toutefois, avant d'aborder cette étude, il importe de préciser ce qu'il convient d'entendre par le mot accumulation et comment on peut démontrer le phénomène.

On dit qu'il y a phénomène d'accumulation lorsque, après administration quotidienne ou biquotidienne de plusieurs doses submortelles, la mort de l'animal, ou tout autre effet pris comme test, survient (10) au moment où le total des doses administrées est égal ou peu supérieur à la dose qui, injectée en une fois, aurait produit le même effet (11). De tels phénomènes d'accumulation impliquent qu'il y ait, soit fixation durable du poison, soit persistance de l'effet. Bien que cette persistance de l'effet puisse être considérée, le plus souvent, comme une conséquence logique de la fixation durable du poison, on conçoit qu'il puisse exister une certaine indépendance entre ces deux facteurs, et que la persistance de l'effet puisse s'observer après élimination du poison. Malheureusement, il est difficile de dissocier expérimentalement ces deux facteurs. On ne pourrait le faire que s'il existait une méthode de dosage chimique permettant d'évaluer la quantité de poison présente à divers moments dans le tissu considéré. Or on ne dispose jusqu'ici que de méthodes physiologiques dans lesquelles le taux cherché ne peut être établi que par la mesure de l'effet utilisé comme test, si bien que ce dosage comporte l'intervention des deux facteurs qu'il conviendrait de dissocier.

Il s'ensuit que les applications des méthodes physiologiques sont assez restreintes et leur degré de sécurité parfois insuffisant. Les déterminations pour lesquelles on a recours à ces méthodes concernent, les unes, la dose minimum mortelle, les autres, la quantité de poison fixée par un tissu ou par un organe. Pour ce dernier cas, on met le tissu ou l'organe en contact (ou on le perfuse) avec une certaine quantité de poison, et on évalue la quantité restante d'après l'effet que celle-ci est capable de produire sur un nouvel organe (12). Pour la détermination de la dose minimum mortelle, on peut évaluer la quantité qui provoque la mort en un temps donné après administration unique ou après une perfusion continue (13). On peut également, par la technique de la perfusion continue, évaluer le degré d'intoxication que produit, sur un organe tel que le cœur, une fraction importante de la dose mortelle ; à cet effet, on détermine la dose complémen-

(1) HATCHER, *Arch. int. Med.*, 1912, 10, 268.

(2) FROMHERZ et WELSCH, *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1931, 161, 266.

(3) BAUER et FROMHERZ, *Klin. Woch.*, 1933, p. 973.

(4) BAUER, *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, (I), 1933, 172, 699 ; (II), 1934, 176, p. 63 ; (III), *id.*, p. 74.

(5) WEESE et DICKHOFF, *Id.*, 1934, 176, 274.

(6) LENDLE, *Id.*, 1936, *180*, 518 ; *182*, 72, 84.

(7) Aux doses faibles, l'atteinte ne se manifeste que par des troubles fonctionnels, alors qu'aux doses fortes on constate de véritables lésions (Voy. plus loin.)

(8) Sauf cependant dans les cas où les doses envisagées sont assez élevées pour que les effets soient irréversibles.

(9) Congrès international thérapeutique, Berne, 1937 voir également *Nachrichten d. Gesellsch. Wissensch. Gottingen*, 1922, p. 96 ; 1929, p. 60.

(10) On conçoit que, lorsque les doses ainsi administrées sont suffisamment petites pour qu'elles correspondent aux quantités éliminées ou détruites, la mort ou l'effet considéré ne survient à aucun moment, et il n'y a pas accumulation.

(11) On voit que, pour conclure à un phénomène d'accumulation, il faut connaître exactement la dose mortelle en un temps donné. Or, pour certaines substances comme la digitaline, tout au moins par l'une des meilleures méthodes, celle de Hatcher, cette dose est établie assez arbitrairement et ne correspond pas à la plus petite dose mortelle. (Voy. MENDERT, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1937, *184*, 181 ; FROMHERZ et WELSCH, *loc. cit.*).

(12) En comparant les systèmes cœur-poumon et cœur-poumon-foie, on peut, par différence, apprécier la quantité fixée par le foie (KIESE, GUMMEL et GARAN, *Id.*, 1937, *184*, 197).

(13) Cette dernière technique conduit évidemment à des chiffres plus élevés que la précédente, mais les résultats sont variables suivant le rythme de la perfusion.

taire du même digitalique (ou d'un digitalique étalon, comme l'ouabaïne), qui est nécessaire pour achever l'intoxication et provoquer l'arrêt cardiaque. On conçoit que, dans ces conditions, la quantité complémentaire de digitalique sera d'autant plus faible que le taux d'intoxication par la dose initiale était plus marqué.

Toutefois, quel que soit le degré de perfection de ces méthodes, on a toujours affaire à la mesure d'un effet et non, comme le ferait la méthode chimique, à la mesure d'une quantité. On conçoit que, dans certains cas, les conclusions que l'on a pu en tirer au point de vue de la réalité des phénomènes d'accumulation ou concernant les vitesses d'élimination ou de destruction ne sauraient être absolues et ne peuvent offrir, en principe, qu'une base de discussion.

1° **Faits expérimentaux concernant les propriétés cumulatives des digitaliques.** — Les propriétés cumulatives des digitaliques, connues depuis longtemps des cliniciens, ont été maintes fois constatées expérimentalement par les pharmacologues qui se sont occupés de la digitale et des divers autres poisons digitaliques. Pour cette constatation, on se borne le plus souvent à établir la dose mortelle en une fois, puis à administrer quotidiennement ou biquotidiennement de faibles fractions de cette dose en déterminant, d'une part, la plus petite fraction qui peut être ainsi indéfiniment tolérée, d'autre part, la fraction immédiatement supérieure à la précédente qui, injectée dans les mêmes conditions, finit par entraîner la mort (1) après un certain nombre d'injections. On conclut à accumulation lorsque la quantité totale ainsi injectée est égale ou très peu supérieure à la dose mortelle en une fois.

Si on laisse de côté les travaux déjà anciens de Frænkel, qui avait pu, chez le rat, établir quelles sont les doses quotidiennes de digitaline ($0^{mg},02$) infiniment tolérées et celles qui s'accumulent plus ou moins rapidement, ce sont les recherches de Fischer (2), en 1929, sur la nature et la rapidité de la fixation et surtout celles de Bauer et Fromherz (*loc. cit.*), en 1934, qui sont les plus probantes. D'après Bauer, la dose mortelle en une fois, chez le chat, par perfusion intraveineuse lente (vingt à quarante minutes), est de $0^{mg},2$ par kilogramme, soit 50 p. 100 de la dose mortelle établie par Magnus et Lind Van Wijingaarden (3). Or les doses quotidiennes de $0^{mg},05$, répétées pendant six jours, n'entraînent pas la mort ; il n'y a donc, pour ces faibles doses quotidiennes, ni accumulation ni allobiose. L'on peut en outre admettre que cette dose de $0^{mg},05$ représente en principe la quantité de digitaline éliminée ou détruite en quarante-huit heures. D'autre part, si on choisit une dose un peu plus forte, telle que $0^{mg},10$ par kilogramme, qui n'est mortelle en une fois qu'après un assez long laps de temps, on constate qu'il suffit de répéter deux ou trois fois cette dose à quarante-huit heures d'intervalle, c'est-à-dire d'atteindre en quatre à six jours la dose totale de $0^{mg},2$ ou de $0^{mg},3$ pour obtenir dans les vingt-quatre heures la mort de l'animal, exactement comme si l'on avait injecté en une seule fois $0^{mg},2$ ou $0^{mg},3$ (4-5). Le phénomène cumulatif se trouve ainsi nettement démontré sans qu'on puisse cependant en fixer la cause. On peut faire la même constatation (6-7) en recourant à la méthode de l'injection complémentaire d'ouabaïne que Hatcher avait préconisée, dans le but de déterminer la toxicité d'un digitalique injecté un peu auparavant, méthode qui peut renseigner sinon sur la quantité de digitalique fixée par le cœur, du moins sur le degré d'intoxication cardiaque à la suite de cette injection. Grâce à cette méthode, on a pu évaluer l'importance du phénomène cumulatif, non plus comme ci-dessus par le nombre des doses quotidiennes qu'il faut administrer pour provoquer la mort de l'animal, mais par la *dose complémentaire* d'ouabaïne qu'il faut perfuser pour parfaire l'état d'intoxication provoqué par un certain nombre d'injections quotidiennes préalables d'un digitalique quelconque (8). On constate que, dans ces conditions, la dose complémentaire d'ouabaïne va régulièrement en décroissant, à mesure que croissent les quantités totales de digitalique ainsi administrées (Lü Fu Hua). Le phénomène cumulatif se trouve donc nettement mis en évidence, mais

(1) Il importe que la mort survienne avec les mêmes symptômes que pour la dose mortelle en une fois, sinon on pourrait avoir affaire à des phénomènes d'allosensibilité.

(2) FISCHER, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1928, 130, 111 ; Voy. J. LÉVY, *Bull. Sc. pharmacolog.*, 1929, p. 34.

(3) *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1926, *113*, 40, 50 ; *114*, 21.

(4) FROMHERZ, *D. med. Woch.*, 1934, 1495.

(5) BAUER, *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1933, 172, 699 ; 1934, 176, 65. La dose unique de $0^{mg},14$ par kilogramme, qui correspond à 50 p. 100 de la dose minimum mortelle de Hatcher, tue 54 p. 100 des animaux en quatorze jours.

(6) LENDLE, *Id.*, 1936, 180, 518.

(7) LU FU HUA, *Id.*, 1936, 180, 539.

(8) Dans le cas du chat, après six injections sous-cutanées quotidiennes de $0^{mg},03$ par kilogramme de digitaline, soit au total $0^{mg},18$ par kilogramme, c'est-à-dire environ 60 p. 100 d'une dose mortelle ($0^{mg},3$) par kilogramme, on constate que la dose complémentaire d'ouabaïne qu'il faut perfuser le septième jour pour provoquer en vingt-six minutes l'arrêt cardiaque est de $0^{mg},042$, alors que, chez l'animal normal, la dose mortelle d'ouabaïne en perfusion est de $0^{mg},10$. Il a donc suffi de 42 p. 100 de la dose mortelle d'ouabaïne pour tuer l'animal déjà intoxiqué par la digitaline ; le degré d'intoxication réalisé à la suite de l'injection en six jours de 60 p. 100 de la dose mortelle correspondait donc à environ 58 p. 100 (100 — 42) de la dose mortelle d'ouabaïne; on peut donc conclure, dans ce cas, à un phénomène cumulatif typique (Lendle).

sans qu'on puisse conclure à une accumulation du poison ou à la persistance de ses effets.

De tels faits d'accumulation ont pu, par l'une ou l'autre méthode, être établis non seulement pour la digitaline et les autres glucosides cardiotoniques (1-2-3) ainsi que pour leurs génines (4), dont les propriétés cumulatives sont parfois quantitativement très différentes, mais aussi pour diverses espèces animales, celles-ci pouvant présenter à cet égard des caractéristiques spéciales.

D'autre part, à côté des phénomènes d'accumulation lente rapportés ci-dessus et résultant de l'administration de doses répétées quotidiennes ou biquotidiennes, on a également étudié les phénomènes d'accumulation rapide susceptibles de se manifester non plus en quelques jours, mais en plusieurs heures. Heubner et von Nyary (5) ont eu recours, à cet effet, à la méthode de perfusion adoptée par Haupstein pour la détermination de la toxicité des glucosides cardiotoniques, et ils ont pu apprécier les tendances cumulatives différentes de quelques glucosides. C'est ainsi que, chez le rat, la digitaline et la K strophantine crist. présentent des différences très nettes en ce qui concerne leurs propriétés cumulatives, et aussi leur degré de toxicité. Pour la digitaline, quelle que soit la durée de la perfusion (dix à deux cents minutes), la dose minimum mortelle est uniformément de 12 milligrammes par kilogramme, il y aurait donc phénomène cumulatif. Au contraire, pour la K strophantine, dont les propriétés cumulatives sont faibles, on trouve que la dose minimum mortelle est 17 milligrammes, 28 milligrammes et 43 milligrammes pour une perfusion dont la durée est respectivement de dix à vingt minutes, de trente à cinquante minutes et de cent à deux cents minutes.

A la vérité, ces résultats ne sont pas tous entièrement confirmés chez d'autres animaux, notamment chez le cobaye pour lequel on constate (6) que c'est seulement avec les digitaliques mineurs que la dose mortelle croît à mesure qu'augmente la durée de la perfusion, alors qu'avec la digitaline la dose mortelle, au lieu d'être constante, comme elle l'est chez le rat, malgré des vitesses de perfusion variables (Heubner), est d'autant plus faible que la perfusion est plus lente.

Quoi qu'il en soit, toutes réserves faites sur le comportement différent des divers animaux et surtout sur la difficulté d'établissement de la plus petite dose mortelle, notamment pour la digitaline (7), on peut considérer les phénomènes cumulatifs comme indiscutablement établis. Il ne reste plus qu'à chercher à en expliquer le mécanisme.

2° Mécanisme des phénomènes cumulatifs. — Les deux seules hypothèses qu'on puisse invoquer pour expliquer ces faits sont, d'une part l'accumulation du poison, celle-ci pouvant résulter de facteurs multiples : résorption et élimination générales, rapidité et durée de la fixation sur la fibre cardiaque (cette durée étant elle-même conditionnée par la plus ou moins grande facilité de destruction ou d'élimination) ; d'autre part, la persistance des effets du poison, même après sa disparition par destruction ou élimination.

a. *Accumulation du poison : fixation durable et élimination insuffisante.* — Depuis Frænkel, l'accumulation des digitaliques sur la fibre cardiaque a toujours été admise pour expliquer la durée des effets de ces poisons, et Hatcher a appuyé cette manière de voir en concluant, de ses expériences, à la lenteur d'élimination des digitaliques. D'après cet auteur et pour la digitaline, cette élimination s'élèverait, en quarante-huit heures, à 10 p. 100 de la dose mortelle et n'atteindrait la totalité de cette dose qu'après vingt-huit jours. Or Bauer et Fromherz (*loc. cit.*), partant de l'idée qu'il y a quelque chose de contradictoire dans la fixation durable des digitaliques sur la fibre cardiaque alors qu'*in vitro* la destruction de ces poisons est, dans certaines conditions, relativement facile, ont montré que la vitesse d'élimination (8) est plus grande que ne l'avait admise Hatcher. Lendle (9) a confirmé ces conclusions en recourant à une méthode consistant à administrer, chez le chat, une dose presque mortelle du glucoside étudié, puis de perfuser lentement une solution diluée du même glucoside, en réglant la concentration et la vitesse de perfusion de manière, que l'arrêt cardiaque ne se produise pas. Par exemple la dose minimum mortelle de digitaline

(1) Chez le chat, la dose cumulative en pourcentage de la dose mortelle est, pour la digitaline (3 p. 100) ; pour la strophantine (7,5 à 10 p. 100), et pour le digilanide, 6,5 p. 100 (Lendle, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1936, 182, 84).

(2) Digitaline, ouabaïne, digilanide chez le chien (Li et Van Dyke, *J. of Pharmacology*, 1935, 54, 415).

(3) Folinérine de l'*Oleander* (Flury et Neumann, *Klin. Woch.*, 1936, p. 562).

(4) Lendle, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1936, *182*, 72.

(5) *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1935, 177, 60.

(6) Herre, *Id.*, 1937, *184*, 716.

(7) Mehnert (*Arch. exp. Path. Pharm.*, 1937, *84*, 181) estime que, pour la digitaline, les valeurs obtenues par la méthode de Hatcher sont arbitrairement définies et qu'elles ne correspondent pas aux doses minima mortelles.

(8) La courbe d'élimination constituée par ces auteurs d'après les chiffres trouvés par Hatcher permet de constater la concordance des valeurs expérimentales et théoriques conformément à la règle des réactions monomoléculaires. Toutefois divers auteurs, Hatcher lui-même (Hatcher et Gold, *J. Amer. Pharmaceut. Ass.*, 1929, *18*, 551, 570), ont montré qu'il n'en est pas toujours ainsi, notamment pour les glucosides à élimination lente.

(9) *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1933, 169, 392.

par voie intraveineuse chez le chat étant de $0^{mg},175$ par kilogramme, on injecte, en une fois, $0^{mg},16$ par kilogramme ; puis, après dix minutes, on perfuse la digitaline au taux horaire de $0^{mg},003$ par kilogramme ; à ce taux, la mort ne se produit pas, alors qu'aux taux un peu supérieurs elle survient en quelques heures, dès que la dose totale injectée atteint $0^{mg},175$ par kilogramme. On peut donc conclure que la quantité éliminée ou détruite (ou, si l'on veut, le taux de désintoxication) est de $0^{mg},003$ par kilogramme et par heure. On voit qu'en quarante-huit heures la quantité de digitaline que l'organisme élimine (ou rend atoxique) n'atteint que $0^{mg},144$, c'est-à-dire environ 82 p. 100 de la dose mortelle. Si donc, comme l'ont constaté Fromherz et Bauer, la dose de $0^{mg},10$, répétée deux ou trois fois à quarante-huit heures d'intervalle, provoque la mort, ce phénomène cumulatif ne saurait être attribué à une insuffisance de désintoxication. Ces résultats sont d'autant plus probants que le chat qui, à cet égard, se rapproche le mieux de l'homme, est l'animal qui présente la plus faible vitesse d'élimination et que, d'autre part, la digitaline est le glucoside dont la vitesse d'élimination est la moins élevée.

Ainsi, la fixation durable des digitaliques sur la fibre cardiaque (1) ou, ce qui revient peut-être au même, la lenteur de leur élimination ou de leur destruction ne peut pas être considérée comme aussi rigoureusement établie que si elle l'était par l'analyse chimique, et, si ce facteur intervient dans l'accumulation, d'autres causes doivent être invoquées, notamment, comme on va le voir, l'atteinte durable de la fibre.

b. *Atteinte de la fibre cardiaque, persistant et s'accroissant après disparition du toxique.* — Il a été établi que les doses répétées de digitaliques donnent lieu à des phénomènes cumulatifs, et nous avons exposé que ceux-ci ne sauraient être attribués exclusivement à l'accumulation du poison sur la fibre cardiaque, mais qu'ils pourraient également résulter d'une accumulation d'effets résultant d'une atteinte progressive de cette fibre.

Pour élucider cette question, il y avait lieu de recourir avant tout à l'administration non pas de doses répétées susceptibles, en s'accumulant, de compliquer les résultats, mais d'une dose unique dont on pouvait suivre les effets dans le temps soit par la méthode des injections complémentaires qui sont ultérieurement nécessaires pour provoquer la mort, soit par les méthodes anatomo-pathologiques permettant de déceler toute altération histologique.

Depuis longtemps déjà, on avait signalé la persistance des effets des doses uniques de digitaline ; mais c'est seulement depuis plusieurs années qu'on a constaté que l'action toxique de telles doses pouvait aller en croissant pendant un certain laps de temps. C'est ainsi qu'après injection intraveineuse d'une dose unique de digitaline égale à 50 p. 100 de la dose mortelle, on constate que, pour provoquer les jours suivants la mort de l'animal en un temps donné, il est nécessaire d'injecter une dose complémentaire d'ouabaïne qui, au lieu d'aller régulièrement en croissant, commence par décroître, et ne croît que quelques jours après; en effet, tandis que, le lendemain, cette dose complémentaire est de 71 p. 100 de la dose mortelle, elle n'est plus que de 58,5 p. 100 le surlendemain. C'est seulement le troisième jour qu'elle revient au taux du premier jour (68,8 p. 100) pour atteindre, après quatre jours, un taux nettement plus élevé (84,5). Il y a donc eu jusqu'au troisième jour accroissement de l'intoxication cardiaque provoquée par l'administration d'une dose unique du poison (2).

Des faits analogues (3) ont été signalés non plus après une dose unique, mais aussi après des doses répétées. C'est ainsi que Lü Fu Hua (4) a pu constater qu'après administration de plusieurs doses réfractées le degré de l'intoxication digitalique finalement atteint, exprimé en pourcentage de la dose mortelle, est plus grand que celui évalué d'après le total des doses injectées. Qu'il s'agisse donc d'une dose unique ou de doses répétées, l'accroissement des effets des digitaliques en fonction du temps se trouve parfaitement établi.

Certains auteurs ont tenté d'expliquer cet accroissement par la lenteur de la fixation, mais

(1) L'intensité de la fixation des digitaliques sur le cœur dans le système cœur-poumon, d'après Starling, a été établie en pourcentage de la dose mortelle par WEESE (*Arch. exp. Path. Pharm.*, 1928, 135, 228) pour la digitaline (1/16) et pour la gastrophantine (1/11) ainsi que par LENDLE (*Id.*, 1936, 182, 172), pour la K strophantine (1/10) ; mais aucune étude ne semble avoir été entreprise pour établir directement la durée de cette fixation. Voy. également ROTHLIN (*Helvetica Medica Acta*, 1934, 1, 460) pour les glucosides de *Digitalis lanata*.

(2 GOLD, *Arch. int. med.*, 1923, *32*, 779 ; HATCHER et GOLD, *J. Am. pharmaceut. Ass.*, 1929, *18*, 561, 570. — VAN ESVELD, *Arch. néerl. Physiol.*, 1931, *16*, 37. — HOEKSTRA, *Id.*, 1931, *162*, 658 ; 1932, *163*, 60.

(3) Déjà, en 1908, LHOTAK avait constaté qu'une première injection intraveineuse de digitaline rend le cœur plus sensible à une seconde injection ; il faut environ 6 milligrammes pour produire chez le lapin la paralysie du vague en soixante minutes alors que la moitié de cette dose ne produit aucun effet en soixante-quinze minutes. Or, si on administre ces 6 milligrammes en deux fois, on constate que la paralysie du vague survient trois minutes après la seconde injection (*Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1908, 58, 363).

(4) LÜ FU HUA, *Id.*, 1936, 180, 539.

celle-ci ne comporte qu'un retard de quelques heures alors que, dans les cas rapportés ci-dessus, il s'agit d'accroissement d'effets après vingt-quatre et quarante-huit heures. D'autres ont admis des « courants de retour » du glucoside fixé initialement à la périphérie et rentrant ensuite dans la circulation, soit en nature (Van Esveld, *loc. cit.*), soit à l'état de génines (Cloetta) provenant d'une hydrolyse des glucosides dans les tissus, d'où fixation tardive sur le cœur qui s'enrichirait ainsi de plus en plus. H. Fischer (1) a confirmé expérimentalement l'hypothèse de Cloetta ; mais la méthode de dosage de cet auteur a été critiquée par Hœkstra (*loc. cit.*). De plus, Weese (2) a montré que cette hypothèse n'est pas admissible, car le sang des animaux digitalisés ne contient aucun principe susceptible d'exercer une action cardio tonique sur une préparation telle que le cœur-poumon, malgré qu'il y ait ainsi circulation continue du liquide examiné.

On a donc été amené, Gold le premier (*loc. cit.*), à supposer qu'il pourrait y avoir, indépendamment du glucoside fixé, une atteinte cardiaque qui irait en croissant, ce qui expliquerait l'augmentation de la sensibilité du cœur après répétition des doses ou même après une seule dose. L'idée de Gold méritait d'être confirmée expérimentalement. Bauer et Fromherz ont entrepris cette étude et ont pu constater que les digitaliques produisent des altérations progressives de la fibre cardiaque. Enfin Büchner (3), confirmant une observation déjà ancienne de Lewitzky (1905), montra qu'il s'agit d'hémorragies sanguines qui déjà sont visibles macroscopiquement et qui sont constituées par des manifestations musculaires dégénératives pouvant aller jusqu'à la formation de foyers nécrotiques situés en particulier dans les muscles des piliers ou dans la paroi cardiaque, près du système conducteur de l'excitation ; ces lésions résulteraient de troubles de la circulation coronarienne (4).

Les recherches de Weese et Dieckhoff (5) ont pleinement confirmé ces données et les ont même élargies en examinant, sur le cœur-poumon isolé d'après Starling, la capacité de travail du muscle cardiaque et en constatant que, parallèlement à la formation de la lésion anatomique, il se produit, vers le troisième ou le quatrième jour, une diminution notable de la capacité de travail, alors que, pendant le premier ou le deuxième jour, on pouvait constater, sous l'influence du digitalique, un renforcement manifeste de la contraction, en même temps qu'une diminution de la fatigabilité.

Toutefois, ces faits ne concernent que les fortes doses de digitaliques, y compris l'ouabaïne (6), et tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître, avec Fromherz et Bauer, et avec Büchner (*loc. cit.*), ainsi qu'avec Lendle et avec Lü Fu Hua (7), que de telles lésions ne s'observent plus avec les petites doses, bien que celles-ci soient susceptibles de donner lieu à des phénomènes cumulatifs. On a été ainsi amené à envisager, comme susceptibles d'intervenir dans le mécanisme de l'accumulation, non plus seulement les modifications histologiques, mais aussi les modifications fonctionnelles.

La question est loin d'être épuisée. Peut-être même y aurait-il lieu d'approfondir la question de réversibilité et aussi de distinguer, comme on l'observe en clinique, d'une part les phénomènes cumulatifs proprement dits, dans lesquels l'intoxication digitalique revêt ses caractères habituels (bradycardie surtout), d'autre part, les phénomènes d'hypersensibilité ou, mieux, d'allo-sensibilité, dans lesquels cette intoxication, avec ou sans bradycardie, est accompagnée de bigéminisme et de fibrillation (8).

§ 3. — Rapports entre la constitution chimique et l'action pharmacodynamique.

Les progrès réalisés récemment dans la connaissance de la structure chimique des glucosides cardiotoniques ont permis d'aborder utilement le problème des rapports entre la constitution chimique et l'action pharmacodynamique. Ce problème, qui reste encore plein d'inconnues, ne saurait être abordé sans exposer brièvement au préalable la structure chimique de ces glucosides.

On sait que les plus simples d'entre eux résultent de la conjugaison d'une ou plusieurs molécules de glucide avec une copule spéciale à ces glucosides, qu'on désigne généralement sous le nom de génine ou d'aglucone. Nous verrons que les propriétés cardiotoniques de ces glucosides doivent être attribuées spécifiquement à cette copule (9), qu'on retrouve d'ailleurs dans d'autres poisons cardiaques, tels que ceux contenus dans le venin de crapaud, où elle se trouxe conjuguée non plus à un glucide, mais à la subérylarginine.

(1) H. FISCHER, *Id.*, 1928, 130, 111.
(2) WEESE, *Id.*, 1930, 150, 14.
(3) BÜCHNER, *Id.*, 1934, 176, 59.
(4) REME, d'après EDENS *Klin. Woch.*, 1936, 1829.
(5) *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1934, 176, 274.
(6) BAUER, *Id.*, 1934, 176, 74.
(7) *Id.*, 1936, 180, 518, 539.
(8) EDENS, *Klin. Woch.*, 1936, 1829.
(9) L'action spécifique des génines a été signalée depuis longtemps : antiarigénine (Hedbom, 1901), strophantidine (Gröber, 1913), digitoxigénine et cymarigénine (Straub, 1916), scillaridine (Rothlin, 1927).

Dans tous les glucosides cardiotoniques, comme dans les poisons cardiaques du venin de crapaud, cette copule est constituée par un même squelette cyclopentanophénanthrénique en C17 (noyau

Noyau cholanique (formule 1).

cholanique), analogue à celui des stérols et comprenant quatre noyaux ou cycles associés deux à deux, à savoir trois cycles hexagonaux, comme dans le phénanthrène (A, B et C) et un cycle terminal pentagonal (D).

Sur les 17 atomes de carbone de ce squelette, que l'on numérote comme dans les stérols, se trouvent greffées diverses substitutions, parmi lesquelles il faut signaler non seulement un ou plusieurs OH dont l'un au moins est fixateur des glucides pour former les glucosides, mais surtout un anneau lactonique non saturé qui semble être

Digitaligénine (digitoxigénine) (formule 2).

le groupement fonctionnel responsable de l'action cardiotonique. Les trois formules rapportées ci-après concernant la digitoxigénine, la strophantidine et la bufotalinine, c'est-à-dire les copules de la digitaline (digitonine), de la strophantine et de la bufotaline, sont des exemples typiques de tout ce que ces poisons comportent comme parties communes ou analogues, squelette cholanique et noyau lactonique (1), alors qu'ils se différencient par le nombre et la nature des substitutions.

Quant à la plupart des autres glucosides actuellement connus (scillaridine A exceptée), leurs

Strophantidine (formule 3).

rapports avec la digitaline et la strophantine sont schématisés dans le tableau ci-après, page 205, qui est dressé d'après Tschesche et qui contient

Bufotaline (formule 4).

les principales caractéristiques de chacune de leurs génines.

Il est enfin une dernière complication qu'il convient d'exposer et qui concerne surtout les glucosides du groupe digitalique. La digitaline ou digitoxine, qui résulte de la conjugaison de trois molécules de digitoxose avec la digitoxigénine (par l'OH de son carbone 3), ne constitue pas la forme

(1) Le noyau lactonique de la bufotaline, comme celui de la scillaridine A, diffère de celui contenu dans la plupart des glucosides digitaliques par l'existence de cinq atomes de C au lieu de quatre et par la présence de deux doubles liaisons au lieu d'une.

Génines.	Position des OH. (1).	Groupement substitué sur le C 10	Position spatiale relative des cycles A et B.	Position spatiale relative (2) de l'OH et de CH^3 du cycle A.
$C^{23}H^{34}O^4$				
1. Uzarigénine ..	C_3, C_{14}	CH^3	Trans	Cis
2. Thévétigénine.	C_3, C_{14}	CH^3	Cis	Cis
3. Digitoxigénine.	C_3, C_{14}	CH^3	Cis	Trans
$C^{23}H^{34}O^5$				
4. Digoxigénine .	C_3, C_{11}, C_{14}	CH^3	Cis	Trans
5. Gitoxigénine ..	C_3, C_{14}, C_{16}	CH^3	Cis	Trans
6. Périplogénine .	C_3, C_5, C_{14}	CH^3	Cis	Trans
7. Sarmentogén. .	C_3, C_{11}, C_{14}	CH^3	Cis	Trans
$C^{23}H^{32}O^6$				
8. Strophantid.(3)	C_3, C_5, C_{14}	CHO	Cis	Trans
9. Convallatoxig		CH^3	?	?
$C^{23}H^{32}O^7$				
10. Antiarigénine .		CHO	?	?
$C^{23}H^{34}O^8$				
11. Ouabagénine..		CH^2OH	?	Trans

(1) Les génines 1 à 3 possèdent deux OH ; les génines 4 à 8, trois OH (pour la strophantidine un O provient du groupe CHO) ; les génines 9 et 10, quatre OH et enfin l'ouabagénine cinq OH. Pour l'antiarigénine (n° 10) et l'ouabaïne (n° 11), la position du CHO et du CH^2OH n'est pas sûrement sur le carbone 10.

(2) Cette position spatiale relative concerne l'hydroxyle en C3 et le méthyle substitué sur le même cycle A, c'est-à-dire en C10.

(3) La strophantine et la cymarine sont des isomères et ont les mêmes substituants.

initiale sous laquelle ce glucoside existe dans la feuille de digitale fraîche, aussi bien pour *Dig. purpurea* que pour *Dig. lanata*. L'un des glucosides originels (ou initiaux) de *Dig. purpurea*, le purpurea glucoside A, résulte de la conjugaison du glucoside simple (digitaline) (1) avec une molécule de glucose qu'on peut séparer par hydrolyse du glucoside originel au moyen de l'enzyme contenu dans la digitale (2).

Enfin, il est fort probable que, comme dans *Digitalis lanata*, les trois glucosides originels isolés par Stoll dans *Digitalis purpurea* se trouvent associés en un complexe de nature indéterminée dont les constituants ne semblent pas être en proportions équimoléculaires, mais dont on n'a comparé la toxicité à celle de ces constituants qu'après mélange (1) (Rothlin, *loc. cit.*).

Les problèmes qui se posent au point de vue des rapports entre la constitution chimique et l'action pharmacodynamique concernent donc non seulement l'influence de l'anneau lactonique et du noyau cholanique qui lui sert de support (y compris les substitutions existant sur ce noyau), mais aussi les conjugaisons qui peuvent être réalisées sur les hydroxyles de ce noyau avec des groupes glucidiques ou acidylés, conjugaisons qu'on trouve déjà constituées dans les produits naturels (glucosides simples, glucosides originels (1) et associations complexes du type digilanide), et qu'on peut réaliser *in vitro*, du moins pour les dérivés acidylés des génines et des glucosides.

1° **Influence de l'anneau lactonique non saturé.** — Nous avons vu que tous les cardiotoniques à action digitalique, qu'ils soient d'origine végétale (digitaliques majeurs et mineurs) ou d'origine animale (bufotoxine et analogues), possèdent, à côté de leur squelette cholanique commun, un anneau lactonique comprenant soit cinq atomes de carbone et deux doubles liaisons (scillaridine A, bufotaline), soit seulement quatre atomes de carbone et une seule double liaison (la plupart des glucosides digitaliques). L'importance de ce noyau lactonique et de son caractère non saturé ressort des faits suivants. L'ouverture du noyau lactonique sous l'action de la potasse supprime l'action cardiotonique, comme on le constate pour la cymarine (Straub, 1916, *loc. cit.*) et pour la scillaridine A (Stoll et Hoffmann) (3). D'autre part, d'après Jacobs, l'hydrogénation catalytique, qui ne peut porter que sur la ou les liaisons éthyléniques, conduit à des produits beaucoup moins actifs que les glucosides correspondants. C'est ainsi que la dihydro-ouabaïne est seize fois moins active que l'ouabaïne (4) et la cymaridine vingt-trois fois moins que la cymarine. Cette moindre activité est également très nette pour le produit résultant de l'hydrogénation catalytique de la gitoxigénine et surtout du scillarène.

(1) La toxicité des glucosides simples comparée à celle des glucosides originels est parfois moindre (digitaline comparée à digilanide A et au purpurea glucoside A), mais parfois aussi presque identique (digoxine et digilanide C) (Rothlin, *Schweiz. Med. Woch.*, 1935, 1162).

(2) Dans *Digitalis lanata*, le glucoside originel correspondant est encore plus compliqué, puisque son deuxième hydroxyle est estérifié par un groupe acétyle qu'on peut éliminer seul par une hydrolyse alcaline légère. Il est intéressant de signaler qu'un glucoside simple, l'oléandrine, provenant de *Nerium oleander*, comporte, à côté d'un glucide sur l'OH du carbone 3, un groupe acétyle sur l'OH du carbone 16 (Neumann, *D. Chem. Gers.*, 1937, 70, 1547 ; Tschesche, *Id.* 70, 1554).

(3) Stoll et Hoffmann, *Helv. Chim. Acta*, 1935, *18*, 82

(4) Jacobs et Hoffmann, *J. Biol. Chem.*, 1927, *74*, p. 787.

Quant au fait que l'isoscillarène A est sans action cardiotonique malgré l'existence de l'anneau lactonique, on ne saurait l'invoquer pour nier l'importance de cet anneau, car, dans ce cas, il y a isomérisation avec modification de l'anneau lactonique dans ses rapports avec le carbone 17 du support cholanique.

D'autres isomérisations analogues, notamment celle de la cymarine en isocymarine, qu'on réalise en faisant intervenir une enzyme contenue dans les strophanthus (Jacobs 1930), conduisent à des alloglucosides ou à des allogénines qui sont dépourvues de propriétés cardiotoniques.

Toutefois, il convient de remarquer que, par lui-même, l'anneau lactonique non saturé n'est pas cardiotonique, du moins dans les lactones suivantes : coumarines, lactone angélique, lactone de l'acide triacétique et acide déhydracétique (Chen). Peut-être les propriétés cardiotoniques et cardiotoxiques n'apparaissent-elles que lorsque la fonction lactone non saturée est fixée sur un support dont le poids moléculaire est plus élevé ou renferme des substitutions hydroxylées.

2° **Influence du support cholanique.** — On connaît aujourd'hui d'assez nombreux stérols dont le squelette carboné du type cholanique (cyclopentanophénanthrénique) se rapproche de celui des digitaliques ; aucun de ces stérols (notamment dans le groupe des hormones sexuelles et plus spécialement pour l'androstérone dont la structure est si voisine) n'est doué de propriétés cardiotoniques. Ce n'est donc pas au squelette cholanique que les poisons cardiaques végétaux (digitaliques) et animaux (bufotaline) doivent de telles propriétés, qu'ils n'acquièrent, comme nous venons de le voir, que par la présence de l'anneau lactonique non saturé. Peut-être le support cholanique n'intervient-il que par la présence de substitutions hydroxylées dont nous allons voir un peu plus loin l'importance.

Au surplus, le rôle du support cholanique n'est pas complètement indifférent dans l'action cardiotonique de quelques-uns de ses dérivés, car on a pu constater que cette action est conditionnée par la configuration spatiale relative des cycles A et B (*cis* ou *trans*) du squelette cholanique. On a constaté, en effet, que les génines des glucosides cardiotoniques les plus actifs possèdent leurs cycles A et B en position *cis* (Voir tableau, p. 205). C'est ainsi que la thévétine est beaucoup plus active que son isomère l'uzarine ; or, dans cette dernière, les cycles A et B sont en *cis* alors qu'il sont en *trans* dans la thévétine (1).

3° **Influence des substitutions hydroxylées et de leur position plane et spatiale.** — La toxicité des glucosides cardiotoniques et de leurs génines croît avec le nombre des substitutions hydroxylées (Cloetta) (2) et, d'une façon générale, avec le nombre de toutes les substitutions quelles qu'elles soient. On constate, en effet, que les glucosides correspondant aux génines 9, 10 et 11 du tableau ci-dessus, c'est-à-dire la convallatoxine, l'antiarine et l'ouabaïne, sont les plus toxiques, malgré que dans ces glucosides, notamment dans l'ouabaïne, l'un seulement des cinq hydroxyles soit conjugué avec un sucre (rhamnose). Peut-être les hydroxyles libres interviennent-ils favorablement pour augmenter tout à la fois la solubilité dans l'eau, ainsi que la résorbabilité et la diffusibilité.

Parmi les diverses positions que peuvent occuper les hydroxyles, la fixation sur le carbone 3 semble être la plus importante, car c'est sur cet hydroxyle qu'est fixée, dans les glucosides cardiotoniques (3), la molécule de sucre seule ou associée à d'autres molécules identiques ou différentes, et, d'autre part, dans les poisons du venin de crapaud, la molécule de subéryl-arginine (4).

4° **Influence de la nature et du nombre des glucides conjugués sur l'hydroxyle du carbone 3.** — Les divers glucides conjugués aux glucosides cardiotoniques sont les uns particuliers à ces substances (digitoxose, cymarose), les autres communs à de nombreux autres glucosides dépourvus de propriétés cardiotoniques (glucose, rhamnose) ; enfin, dans certains cas, les deux types de glucides peuvent être associés ; mais, dans ces cas, c'est le glucide spécial qui est fixé à l'hydroxyle, et ce glucide est associé soit à une ou deux molécules du même glucide (digitaline, gitoxine digoxine), puis à une de glucose (purpurea glucoside A et B, digilanide A, B et C), soit directement à une molécule de glucose (K strophantine crist.).

Aucun de ces glucides, même les glucides spéciaux (digitalose, cymarose), n'est doué de propriétés cardiotoniques. Néanmoins, la conjugaison glucidique semble intervenir utilement pour exercer une influence modificatrice non seulement sur l'intensité de l'effet, mais aussi, et en partie, sur ses caractères propres. Cette influence s'explique à la fois par les modifications concernant la solubilité dans l'eau (les génines étant généralement plus difficilement solubles dans l'eau que les glucosides) et aussi les modifications dans la résorption et dans la

(1) On ne saurait faire intervenir ici la position spatiale relative de l'OH du carbone 3 et du CH^3 du carbone 10, car, dans ces deux glucosides, cette position est la même (*cis*).

(2) CLOETTA, *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1926, *112*, 261.

(3) Sauf l'ouabaïne où le glucide est fixé sur le carbone 5 (FIESER, *J. Biol. Chem.*, 1936, CXIV, 705).

(4) WIELAND a montré récemment que, dans la bufotaline, l'un des deux autres hydroxyles estérifié par l'acide acétique est fixé non sur le carbone 7 (*Lieb. Ann.*, 1935, *517*, 22), mais sur le carbone 5 ou, mieux, sur le carbone 9 (*Lieb. Ann.*, 1936, *524*, 203).

diffusibilité à travers l'organisme, ainsi que dans la solidité et la durée de la fixation sur la fibre cardiaque.

D'une façon générale, les génines sont beaucoup moins cardiotoniques et cardiotoxiques que les glucosides dont elles dérivent (1) et, de plus, la réversibilité de leurs effets est beaucoup plus marquée (Straub, 1931). On a même longtemps admis que les génines n'étaient pas douées de propriétés cumulatives, mais Lendle a nettement établi le fait pour la strophantidine.

5° Influence de l'acidylation des génines et des glucosides.

a. *Génines.* — Cette étude, qui comporte la comparaison des divers dérivés acidylés des génines avec leurs générateurs, n'a été entreprise systématiquement que depuis les travaux de Lendle (2), poursuivis par Neumann (3). Déjà, en 1916, Straub(4) avait montré que la benzoyl-cymarigénine est trois fois moins active que la cymarigénine et trente fois moins que la cymarine. En 1928, Cloetta a étudié les produits d'acétylation de la gitoxigénine et constaté que le dérivé mono-acétylé est 1,8 fois plus actif que la génine, mais moins actif que la gitoxine.

Les travaux de Lendle et de Neumann ont été effectués sur la strophantidine. Lendle a étudié sur la grenouille six esters (acétique, acétylacétique, isovalérique, nicotinique, phénylpropionique et heptanoïque) ; sur l'animal entier, la toxicité de ces esters est beaucoup plus faible que celle de la K strophantine, mais un peu plus forte que celle de la génine ; par contre, sur le cœur isolé, ces esters, sauf l'heptanoate et le phénylvalérate, sont aussi toxiques que la strophantine.

Sur le cœur isolé de grenouille, 27 dérivés ont été examinés (3) comprenant non seulement des acides aliphatiques, ramifiés ou non, et des acides aromatiques ou arylaliphatiques, mais aussi leurs produits de substitution halogénés, nitrés, aminés, et surtout des acides alcools (glycolique, lactique, oxyvalérique) éthérifiés par CH^3OH et C^2H^5OH, ou estérifiés par les acides acétique et propionique (3).

Sur le cœur de grenouille (3), un certain nombre de ces esters sont doués d'une action cardiaque du même ordre de grandeur que celle de la K strophantine ; les plus actifs sont ceux dans lesquels l'acide estérifiant est ramifié (5) et possède 4 à 7 atomes de carbone. L'action renforçatrice des acides aromatiques est accrue lorsque ceux-ci sont nitrés.

Sur le cœur des mammifères, neuf seulement de ces dérivés ont été étudiés : chez le lapin, tous se sont montrés plus actifs que la génine, alors que, sur le cœur de chat, seule l'acétylstrophantine présente cet avantage (Neumann, *loc. cit.*).

b. *Glucosides.* — L'étude de l'activité des produits, l'acidylation des glucosides n'a été effectuée que dans un petit nombre de cas. Cloetta a constaté que la benzoylation complète de la gitaline et de la gitonine fournit des produits inactifs, ce qui peut être dû à ce que les produits formés sont moins solubles ou moins facilement saponifiables.

D'après Stoll (*The Cardiac glucosides*, p. 65), la dégradation enzymatique des glucosides originels conduit à des acétylglucosides (acétyl-digitaline, acétylgitoxine et acétyldigoxine) qui existent sous deux formes isomères α et β. Or, malgré les différences de solubilité et des propriétés physiques que présentent pour chaque glucoside ces deux isomères, la forme α possède la même toxicité que la forme β (6).

(1) Seules, les génines de la digitaline et de la K-strophantine se rapprochent quantitativement de leurs générateurs; elles sont environ moins moitié moins actives.

(2) LENDLE, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1936, *182*, 72.

(3) NEUMANN, *Id.*, 1937, *185*, p. 329.

(4) STRAUB, *Bioch. Zeit.*, 1916, *75*, 132.

(5) Lorsque l'acide ramifié est optiquement actif, l'action cardiaque peut se trouver renforcée pour l'un des isomères, NEUMANN, *loc. cit.*

III. — ANESTHÉSIQUES LOCAUX

PAR

M. SIVADJIAN

§ 1. — Méthode de détermination du pouvoir anesthésique.

Heil et Kepp (7) ont déterminé le pouvoir anesthésique sur la cornée en utilisant avec succès la méthode de Régnier (8) qui consiste, comme on sait, à provoquer des attouchements réguliers et répétés jusqu'à obtention du réflexe cornéen.

D'après Rohmann et Scheurle (9), aucune des méthodes de recherches employées donne une concordance parfaite entre les résultats des essais sur des modèles et le pouvoir d'action anesthésique.

Lœwe (10) a proposé une méthode nouvelle de détermination de pouvoir anesthésique local par formation d'une pseudo-hernie.

Sinha (11) a préconisé une méthode analogue, reposant sur la mesure de la durée de l'anesthésie d'une papule produite par l'injection sous-cutanée de $0^{cm^3},25$ d'une solution isotonique de ClNa pratiquée à la surface des fléchisseurs de l'avant-bras.

(6) STOLL et KREIS, *Helv. chim. Acta*, 1934, *47*, 592 ; *Arch. exp. Path. Pharm.*

(7) *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1936, *179*, 420.

(8) RÉGNIER, *C. R. Ac. sc.*, 1923, *177*, 558.

(9) *Arch. der Pharm.*, 1936, *274*, 236.

(10) LŒWE, *J. of Pharmacology*, 1936, *56*, 238.

(11) SINHA, *J. Pharmacol. exp. ther.*, 1936, *58*, 62.

§ 2. — Mode d'action sur la cellule nerveuse. Variations des paramètres de l'excitabilité.

Les récents travaux de Régnier et Quevauviller (1) constituent une intéressante contribution à l'étude des variations de l'excitabilité nerveuse et de ses paramètres, chronaxie et rhéobase, dans l'anesthésie locale déjà envisagée par Lapicque et son école. Ces auteurs ont étudié sur le nerf moteur de *Rana esculenta* l'action des solutions diluées de cocaïne et de novocaïne ; ils se sont appuyés pour cette étude sur les conceptions de H. Lassalle (2) et de L. Lapicque (3) lui-même, selon lesquelles, dans certains cas, il est possible d'exprimer les variations de l'excitabilité par les variations de l'inverse de l'énergie nécessaire pour déclencher l'excitation. Supposant donc que la résistance au courant galvanique du segment de nerf en expérience devait varier sous l'influence des anesthésiques, ils ont mesuré cette résistance et ont proposé d'évaluer l'énergie électrique dépensée entre les électrodes excitatrices par la formule $R \times (2I)^2 \times \tau$, où R est la résistance, I l'intensité rhéobasique et τ la chronaxie. Les variations de l'excitabilité leur ayant été données par l'expression $\frac{1}{R \times (2I)^2 \times \tau}$, Régnier et Quevauviller ont constaté que, sous l'action de la cocaïne et de la novocaïne (0,003 à 0,30 p. 100), cette expression diminue progressivement sans jamais passer par une phase primaire et passagère d'augmentation. Les faits constatés, concernant la chronaxie et la rhéobase, sont ceux que nous savons déjà depuis les premières publications de Lapicque : pour la chronaxie, diminution d'abord, suivie d'une remontée sans qu'on atteigne jamais le niveau primitif ; pour la rhéobase, augmentation régulière. Ces deux phases successives de la chronaxie, baisse et augmentation, sont parfaitement réversibles, et par des lavages le nerf est rétabli vers son état primitif, en passant par les mêmes phases, mais en sens inverse (4) ; quant à l'excitabilité, son expression calculée comme ci-dessus remonte après ce lavage vers sa valeur de départ. Toutefois, cette réversibilité par lavages n'est pas également facile avec tous les anesthésiques locaux, et, si on l'obtient d'emblée avec la novocaïne, il n'en est pas de même avec la percaïne (5). Régnier et Quevauviller ont d'ailleurs signalé récemment (6) que ce dernier anesthésique local n'agit pas sur le nerf comme les anesthésiques du type de la cocaïne. Avec la percaïne, outre les variations peu régulières de la chronaxie déjà vues par Laubender et Saum (7), on observe souvent un stade primaire d'hyperexcitabilité avec la percaïne.

Comme nous l'avions déjà signalé, les théories générales de la narcose sont valables pour l'anesthésie locale ; Rohmann et Scheurle (8), revenant sur ce problème, ont confirmé ces relations en ce qui concerne la tensioactivité et, à cette occasion, ont envisagé les diverses théories de la narcose qui toutes se sont, dans la plupart des cas, montrées satisfaisantes et qui, par conséquent, interviennent toutes dans le mécanisme de la narcose. Toutefois, aucun rapport entre le pouvoir anesthésique et l'adsorption sur le charbon tout au moins pour le para-oxybenzoate de diméthylamino-éthanol.

Gardner et Semb (9) ont étudié l'activité anesthésique (sur la préparation sciatique-gastrocnémien isolée de *Rana pipiens*) et la tension superficielle, ainsi que leurs variations en fonction du *p*H pour les chlorhydrates des anesthésiques locaux suivants : benzoate, cinnamate, phényl- et naphtyluréthanes de β-morpholino-4 éthanol, benzoate, cinnamate et phényluréthanes de γ-morpholino-4 propanol ρ. (Voy. *Revue de 1935*, p. 124). La tension superficielle et le pouvoir anesthésique varient d'une façon parallèle avec la valeur du *p*H, mais, pour chacun des termes pris individuellement, on ne constate pas de relation entre l'importance de l'abaissement de la tension superficielle dû à la substance et le degré de l'anesthésie provoquée par lui. Au-dessous d'un certain *p*H, qui dépend du produit, on n'observe aucune activité appréciable ; celle-ci augmente ensuite au fur et à mesure que l'acidité diminue, jusqu'à la mise en liberté totale de la base. Dans le cas des dérivés de la morpholine, dont la toxicité est relativement faible, on constate que le *p*H auquel l'activité anesthésique commence à se manifester correspond exactement à la demi-neutralisation de l'acide salifiant. La novocaïne et la cocaïne montrent une activité appréciable bien avant cette demi-neutralisation. Si l'on considère l'abaissement de la tension superficielle provoqué par chaque anesthésique, on voit que les plus forts et les plus faibles agissent relati-

(1) RÉGNIER et QUEVAUVILLER, *C. R. Ac. Sc.*, 1935, *201*, 912.
(2) H. LASSALLE, *C. R. Soc. biol.*, 1928, *98*, 273.
(3) L. LAPICQUE, *Scientia*, 1932, *52*, 232.
(4) RÉGNIER, BRIOLET et QUEVAUVILLER, *C. R. Ac. sc.*, 1936, *202*, 92.
(5) RÉGNIER et QUEVAUVILLER, *C. R. Soc. biol.*, 1937, *125*, 723.
(6) RÉGNIER et QUEVAUVILLER, *C. R. Soc. biol.*, 1937, *125*, 720.
(7) LAUBENDER et SAUM., *A. e. P. P.*, 1933, *171*, 619.
(8) ROHMANN et SCHEURLE, *Arch. d. Pharm.*, 1936, *274*, 225, 236.
(9) J. R. GARDNER et SEMB., *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, *54*, 309.

vement peu sur cette tension, tandis que les termes intermédiaires manifestent une action bien plus grande.

Régnier a poursuivi ses recherches concernant l'influence de l'anion sur l'intensité des effets des anesthésiques locaux et notamment de la novocaïne (1), ainsi que les effets de la morphine suivant l'acide qui salifie cette base.

Heil et Kepp (*loc. cit.*) ont montré qu'après cessation de l'anesthésie de la cornée provoquée chez le lapin par un anesthésique local (cocaïne 0,5 p. 100, novocaïne 2 p. 100, percaïne. 0,02 p. 100, etc.) l'injection intraveineuse de morphine (5 milligrammes par kilogramme) produit une nouvelle anesthésie dont la durée est variable : vingt minutes avec la novocaïne, quarante avec la cocaïne et soixante-dix avec la percaïne Régnier et Lambin (2) ont constaté les mêmes faits avec divers sels de morphine, mais cette action renforçatrice qu'exerce la morphine sur l'action anesthésique locale varie en intensité suivant la nature de l'acide fixé sur la morphine.

Chose curieuse, l'action anesthésique locale de la cocaïne ne se produit plus après que le tissu a été imprégné d'acide oxalique (3).

L'accoutumance à l'alcool ne raccourcit ni ne supprime l'action de la cocaïne ou des autres anesthésiques locaux sur la cornée du cobaye (4).

§ 3. — Nouveaux dérivés.

1° **Esters benzoïques et amino-benzoïques d'aminoalcools.** — Matti et Barman (5) ont signalé les propriétés anesthésiques que possèdent les esters benzoïques, amino-benzoïques et cinnamiques du diéthyl- et du diméthyl-amino-1 diméthyl-2-2 pentanol-3, du diméthylamino-1 diméthyl-2-2 heptanol-3 et du diéthylamino-1 diméthyl-2-2 phényl-3 propanol-3. D'après Frejka et Vymetal (6), le chlorhydrate du bromo-4 amino-2 benzoyl-diéthylaminoéthanol (F. 166°), qu'on peut considérer comme une orthonovocaïne parabromée, possède une forte action anesthésique sur la pointe de la langue.

Rohmann et Scheurle (7) ont étudié l'influence du radical R substituant l'hydroxyle phénolique des *p*-alcoxybenzoates de diéthylaminoéthanol, de diéthylaminopropanol et de diéthylaminopentanol. L'éthérification de la fonction phénolique par le radical méthyle donne des corps faiblement anesthésiques ; mais ceux-ci deviennent de plus en plus actifs lorsqu'on passe du groupe méthoxy au groupe isoamyloxy ; quant au groupe allyloxy, son influence est analogue à celle du radical saturé correspondant (*n*-propyloxy). Par contre, si le radical éthérifiant l'oxhydryle phénolique comporte une fonction basique (*p*-diéthylamino-éthoxy), le composé qui en résulte manifeste une action anesthésique fortement affaiblie.

Braker et Christiansen (8-9) ont examiné l'influence qu'exercent sur le pouvoir anesthésique diverses modifications apportées, soit à l'acide aminobenzoïque qui, dans les novocaïnes, estérifie l'aminoalcool (introduction d'un halogène ou d'un radical phényle, alcoylation de la fonction aminée ou suppression totale de cette fonction), soit à l'aminoalcool lui-même (allongement de la chaîne). La substitution, ou encore la suppression de la fonction aminée de l'acide, conduit à des composés dont les chlorhydrates sont très fortement acides, ce qui rend leur essai physiologique irréalisable. En augmentant le poids moléculaire de l'aminoalcool ou en introduisant un chlore dans le noyau de l'acide *o*-phényl-*p*-amino-benzoïque, on obtient des composés très faiblement anesthésiques. On peut déplacer la fonction aminée fixée en position 4, pour la reporter sur le radical phényle de l'acide orthophénylbenzoïque, on obtient le *p*-aminophényl-2 benzoate de diéthylaminoéthanol, $NH^2C^6H^4.C^6H^4.CO^2.CH^2.CH^2N(C^2H^5)$ dont l'activité anesthésique est faible. La seule substance dont l'action dépasse celle de la novocaïne et de la cocaïne est l'ortho-phényl-*p*-aminobenzoate de diéthylamino-éthanol (orthophényl-novocaïne) :

$$C^6H^5\text{-}C^6H^3(NH^2)CO^2CH^2\text{-}CH^2N(C^2H^5)^2.$$

Si, à la place d'un ester d'aminoalcool, on prépare le diéthylaminoéthylamide du même acide, on obtient une chaîne latérale analogue à celle de la percaïne, mais l'amide obtenu est assez médiocrement anesthésique. Ruberg et Shriner (10) ont préparé les *p*-aminobenzoates de dialcoylamino-éthoxyéthanols $p\text{-}NH^2.C^6H^4COO.CH^2.CH^2.O.CH^2.CH^2.NR^2$, c'est-à-dire des substances du type novocaïne dans lesquelles l'aminoéthanol est remplacé par l'aminoéthoxyéthanol. Il est curieux que le dérivé diméthylaminé ne soit pas anesthésique. Quant à la toxicité, elle augmente,

(1) RÉGNIER, DELANGE et DAVIS, *J. Ph. Ch.*, 1936, *23*, 494 (voir également p. 14).

(2) RÉGNIER et LAMBIN, *Anesthésie et Analgésie*, 1937, *3*, 252.

(3) SMILGA, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1937, *186*, 118.

(4) ŒLKERS, *Ibid.*, 1935, *478*, 451.

(5) J. MATTI et BARMAN, *Bull. Soc. chim.*, 1935, *2*, 1742.

(6) J. FREJKA et VYMETAL, *Coll. Trav. chim. Tchécosl.*, 1935, *7*, 436.

(7) C. ROHMANN et SCHEURLE, *Arch. Pharmaz.*, 1936, *274*, 110.

(8) W. BRAKER et CHRISTIANSEN, *J. Am. pharm. Ass.*, 1935, *24*, 358.

(9) E. R. SQUIBB & SONS, CHRISTIANSEN et BRAKER, brevets américains, 1976921-1976924, 1976940, 1969354-1969356.

(10) RUBERG et SHRINER, *J. Am. chem. Soc.*, 1935, *57*, 1581.

comme on devait s'y attendre, avec le poids moléculaire des radicaux fixés à l'azote.

Par action de la pipérazine sur l'oxyde d'éthylène, Adelson, Mac Dowell et Pollard (1) ont préparé la pipérazine bis-éthanol,

$$CH^2OH.CH^2.N\begin{matrix}\diagup CH^2 - CH^2 \diagdown \\ \diagdown CH^2 - CH^2 \diagup\end{matrix}NH.CH^2.CH^2OH$$

dont l'ester di-*p*-aminobenzoïque, qui est une sorte de novocaïne double, est doué de propriétés anesthésiques.

Régnier, Delange et David (2) ont fait une étude systématique du remplacement de HCl dans la novocaïne par d'autres acides. Les *o*-phtalate, hippurate et nicotinate sont inactifs, tandis que les phénylbutyrate, undécylate et phénylbutylacétate sont respectivement 50, 55 et 63 fois plus actifs que le chlorhydrate. D'une façon générale, l'activité anesthésique d'une même quantité de novocaïne-base croît avec le nombre des atomes de carbone de l'acide qui la salifie, surtout dans les homologues de l'acide benzoïque. L'introduction des substituants COOH,OH,NH^2,Br,CH,CH diminue l'activité. Régnier et David (3-4) ont fait une étude semblable avec la cocaïne combinée aux acides citrique, lactique, tartrique, sulfurique, phosphorique, chlorhydrique, iodhydrique et sulfocyanique. On constate que la même quantité de base cocaïne présente un pouvoir anesthésique tout différent suivant l'acide qui la salifie ; ce pouvoir anesthésique est indépendant du *p*H de l'acide en classant les divers sels par ordre d'activité décroissante, les acides de ces sels se rangent en une série qui est analogue à celle constituée par Hofmeister pour le gonflement de la gélatine par les divers anions et qui est l'inverse en ce qui concerne le rôle des anions dans la floculation de l'albumine.

Ce n'est pas la force de l'acide qui est en cause, mais les propriétés spéciales de cet acide par rapport au substratum tissulaire, car l'activité des sels ne s'ordonne pas selon le degré d'hydrolyse de ces sels.

2° **Autres esters d'aminoalcools.** — Bachman (5) a fait l'étude comparative de quelques esters d'aminoalcools des acides *n*-octanoïque, *n*-octénoïque et *n*-octinoïque et a montré que l'action anesthésique locale est directement proportionnelle au poids moléculaire de l'alcool estérifié, ainsi qu'au degré de saturation de l'acide. Il a préparé ainsi les octanoates, octénoates et octinoates de diéthylaminoéthanol, de diéthylamino-1 propanol-3 et de dibutylamino-1 propanol-3.

Gardner et Hammel (6) ont préparé les esters méthoxy-2, éthoxy-2, propoxy-2 et butoxy-2 cinchoninique des β-morpholino-4 éthanol et γ-morpholino-4 propanols décrits dans notre revue de 1935 (Voy. *Paris médical*, 1935, p. 124). Leurs chlorhydrates sont également anesthésiques.

Le diester *p*-carboxyphényl-3 dihydro-3-4 quinazoline-carboxylique-6 du diéthylaminoéthanol fournit un chlorhydrate également décrit comme ayant une action anesthésiante sur la muqueuse linguale (7).

3° **Uréthanes.** — Bœse et Major (8) ont préparé les phényl-α-naphtylcarbamates du diéthylaminoéthanol et du bis-diéthylamino-1-3 propanol-2, qui sont des anesthésiques très puissants, peu toxiques en injection sous-cutanée, mais fortement toxiques par la voie intraveineuse.

Cook et Rider (9) comparent l'action anesthésique locale des phényluréthanes de dialcoylamino-1 propanol-3, de dialcoylamino-1 propanol-2 et de diéthylaminoéthanol à celle des *p*-aminobenzoates correspondants décrits par Cope et Mac Elvain en 1931. Les phényluréthanes de l'isopropanol sont plus anesthésiques que ceux du propanol, et les phényluréthanes de l'aminoéthanol sont moins puissants que ceux des propanols.

4° **Quinoléines et fonctions diverses.** — Si l'on remplace le groupe N-alcoyléthylènediamine de la percaïne par les groupes acétyl ou propionyléthylènediamines, on obtient des corps inactifs. Par contre, les amides ou les alcoylamides simples des acides alcoxy-2 cinchoniniques sont faiblement anesthésiques. L'action de la percaïne ne dépend donc pas du groupe éthylènediamine (10).

Dans la classe des quinoléines, Sinha (11) a étudié un certain nombre de dérivés de la méthyl-8 quinoléine, voisins de la plasmoquine et du 665 F, dont ils ne possèdent cependant pas le groupe alcoxylé. Le pouvoir anesthésique faible des chlorhydrates de diéthylaminométhyl-8 quinoléine montre l'importance de la présence des deux fonctions basiques dans cette chaîne latérale. La première série de ce groupe ayant deux fonctions

(1) ADELSON, MAC DOWELL et POLLARD, *J. Am. chem. Soc.*, 1935, *57*, 1988.

(2) RÉGNIER, DELANGE et DAVID, *C. R.*, 1936, *202*, 581 ; *J. Pharm. chim.*, 1936, *23*, 494 ; *Anesthésie et analgésie*, t. II, p. 267.

(3) RÉGNIER et DAVID, *J. Pharm. chim.*, 1935, *22*, 16 ; *Anesthésie et analgésie*, 1935, *1*, 285.

(4) RÉGNIER, Brevet français 789156 du 24 octobre 1935.

(5) BACHMANN, *J. Am. chem. Soc.*, 1935, *57*, 2167.

(6) GARDNER et HAMMEL, *J. Am. chem. Soc.*, 1936, *58*, 1360.

(7) CAIRNCROSS et BOGERT, *Coll. Trav. chim. Tchécosl.*, 1926, *8*, 57.

(8) BŒSE et MAJOR, *J. Am. chem. Soc.*, 1935, *57*, 175.

(9) COOK et RIDER, *J. Am. chem. Soc.*, 1936, *58*, 1079.

(10) WOJAHN, *Arch. Pharmaz.*, 1936, *274*, 83.

(11) SINHA, *J. pharm. exp. Ther.*, 1936, *58*, 62.

amine dans la chaîne latérale comprend des β-diéthylaminoéthyl-R-aminométhyl-quinoléines, avec R-méthyle, éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle et isobutyle. Dans la deuxième série, le noyau pipéridique remplace la première fonction diéthylaminée. Au point de vue de l'action anesthésique, on ne voit pas de différence entre ces deux groupes. Dans tous les cas, les radicaux se rangent comme suit d'après l'ordre de leur activité décroissante : isobutyle, *n*-butyle, propyle, éthyle et méthyle. Une troisième série de corps possède deux groupes quinoléines (bis-quinolyl-méthyl-8, β-diéthylaminoéthylamine). L'activité reste la même si l'on remplace le groupe diéthylaminé par le noyau pipéridinique. Bien plus, on peut supprimer totalement cette deuxième fonction aminée et la remplacer par un H sans que le pouvoir anesthésique varie.

Dans deux autres substances, le groupe quinolylméthylé est attaché à des azotes différents. La première est la bis-quinolyl-8 méthyl-1-4 pipérazine et la deuxième la bis-quinolyl-8 méthyl-diméthyléthylènediamine, cette dernière étant plus active que la première. Six autres dérivés, dont le groupe basique est fixé en 2, sont nettement inférieurs au point de vue de l'action anesthésique, aux quinoléines substituées.

Dans un autre travail (1), le même auteur a étudié sur le sciatique de la grenouille, sur la cornée du lapin et sur la peau de l'homme après injections intradermiques, les trois substances suivantes : monochlorhydrate de phényl-1 (β-N-pipéridino-éthyl)-3 éthoxy-3' méthoxy-4' phényl-5 pyrazoline, tétrabromhydrate de di-(quinolyl-8')-méthyl)-1-4, pipérazine, tribromhydrate de diéthylaminoéthyl-éthylamino-éthyl-8 quinoléine. Ce dernier serait un anesthésique des troncs nerveux aussi puissant que la novocaïne.

5° **Dérivés du benzothiazol.** — Ce noyau peut, en quelque sorte, être rapproché du noyau quinoléique, et il n'est pas sans intérêt de comparer les propriétés anesthésiques de leurs dérivés. En faisant agir l'acide sulfocyanique naissant sur les amines cycliques, on peut former facilement les thiazols correspondants (Kaufmann et Schulz) (2). C'est ainsi que la phénéthidine fournit l'éthoxy-6 amino-2 benzothiazol.

C^2H^5O — [noyau benzothiazol] — N, S — C.NH²

qui est un anesthésique local comparable à la cocaïne et à la novocaïne. L'action anesthésique locale de l'amino-2 benzothiazol est plus faible que celle du dérivé 6-éthoxylé. Le diamino-2-6 benzothiazol et ses produits d'acétylation sont inactifs. Les dérivés 6-nitré et 6-chloré correspondants sont des anesthésiques de peu d'intérêt ; par contre, le méthyl-6 amino-2 benzothiazol est, sous forme de son chlorhydrate, un anesthésique assez puissant. La transformation de la fonction aminée de ces benzothiazols en urée diminue fortement ou même supprime totalement toute action anesthésique.

Les chlorhydrates des dérivés de thiazoline et d'oxazoline provenant de la condensation des phénylthiocarbimides et de phénylcarbimides avec des éthylamines β halogénées ont des propriétés anesthésiques. Exemples : *p*-fluoranilino-2 dihydrothiazol, *p*-toluidino-2 dihydrothiazol, *o*-*n*-butyloxyanilino-2 dihydrothiazol, *p*-hydroxy-anilino-2 dihydrothiazol, *p*-phénétidino-2 dihydrooxazol, *p*-*n*-butyloxyanilino-2 dihydrooxazol, etc. (3).

CH^3 ⟨C₆H₄⟩ NH = C ⟨ S — CH² | N — CH² ⟩

p-toluidino-2 dihydrothiazol.

C^2H^5O ⟨C₆H₄⟩ NH = C ⟨ O — CH² | N — CH² ⟩

p-phénétidino-2 dihydrooxazol.

A partir de la cotarnine, on a préparé des dérivés doués de propriétés anesthésiques remarquables et qui répondent à la formule.

CH^2 ⟨O, O⟩ [noyau] — CH², CH², N — CH³, CH.CH².NH.Ar

L'introduction de radicaux polyhydroxylés (pyrocatéchol) diminue l'action anesthésique. De même un OH en para est moins favorable à ce point de vue qu'un OH en ortho. Le dérivé acétylé de l'aminotolylanhydrocotarnine est dépourvu de propriétés anesthésiques (4).

(1) Sinha, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1936, *57*, 199.
(2) Kaufmann et Schulz, *Arch. Pharmaz.*, 1935, *273*, 31.

(3) Engelmann et Du Pont de Nemours, Brevets américains 2027030 et 2027031 du 7 janvier 1936.
(4) Magidson et Gorbowizki, *Ber.*, 1935, *66*, 656.

INSULINE-ZINC-GÉLATINE ET INSULINE-ZINC-PROTAMINE

Étude expérimentale de leur action hypoglycémiante chez le lapin

PAR

David BROUN (†) et Henry SCHWAB

L'étude de l'influence qu'exercent les sels de zinc sur les effets hypoglycémiants de l'insuline a fait l'objet récemment de nombreux travaux.

Scott (1), tout d'abord, a montré que la cristallisation de l'insuline peut être facilitée par l'addition, à une solution tamponnée d'insuline, de chlorure de zinc ou d'autres chlorures métalliques (nickel, cobalt ou cadmium). Cet auteur a été ainsi amené à rechercher si ces sels ne jouent pas un rôle dans l'action hypoglycémiante de cette hormone. En réalité, ce n'est pas par un simple hasard que Scott et Fischer ont eu recours aux sels de zinc. Ce métal est en effet contenu dans l'insuline cristallisée d'Abel, et il a été trouvé en quantité appréciable dans le pancréas (Delezenne) (2). Le pancréas contient plusieurs fois la quantité de ce métal nécessaire pour la *cristallisation* de l'hormone présente dans cet organe. Le zinc est également contenu dans la spermine, protamine qui existe dans le pancréas et dont on a constaté qu'elle exerce une influence retardatrice nette sur les effets de l'insuline. Enfin, dans toutes les préparations commerciales d'insuline, on a pu trouver du zinc.

De nombreux travaux avaient déjà été publiés concernant l'action de certains métaux sur les effets biologiques de l'insuline. Bertrand et Machebœuf (1926) (3) ont montré que de petites quantités de sels de cobalt ou de nickel administrées en même temps que l'insuline augmentent la quantité de sucre dégradé chez le lapin et le chien. Toutefois, Blatherwick et Sayhun (4) n'ont pas pu confirmer l'action des sels de cobalt sur l'hypoglycémie insulinique chez le lapin. Maxwell et Bischoff (5) ont démontré que l'addition de chlorure de fer basique à l'insuline augmentait son action sur la glycémie du rat et du lapin. Fazekas et Himnick (1936) (6) ont pu obtenir un retardement de l'hypoglycémie avec un sel d'aluminium.

Scott et Fisher (1935) ont essayé à leur tour l'action de différents sels de zinc sur l'action hypoglycémiante de l'insuline. Une solution d'insuline contenant environ 0,02 p. 100 de chlorure de zinc produit chez la souris un effet qui est environ 40 p. 100 inférieur à celui de l'insuline qu'elle renferme, mais qui paraît être plus durable. L'acétate ou le sulfate de zinc, ajoutés à une solution d'insuline, agissent de la même façon. D'autre part, chez les souris injectées avec un mélange d'insuline et de sels de zinc et qui manifestent des convulsions, on a constaté que celles-ci se produisent plus tardivement que celles que présentent parfois les animaux injectés avec de l'insuline simple. Ces faits ont suggéré aux auteurs canadiens l'idée que le zinc avait pour effet de retarder l'action de l'insuline. Ils ont constaté, en effet, que l'addition de sels de zinc à l'insuline suffit pour provoquer un tel retard, alors que, si l'on supprime le zinc, l'influence retardatrice disparaît.

Il en est de même lorsque le sel de zinc est ajouté à l'association protamine-insuline que divers auteurs ont préconisée depuis quelque temps. Par addition de traces de sels de zinc (1 milligramme pour 500 unités d'insuline) à la protamine-insuline, les auteurs canadiens ont pu obtenir une action hypoglycémiante régulière et prolongée. Toutefois, l'on n'est nullement renseigné sur la nature de ces associations, aussi bien pour l'association insuline-protamine, dont Scott pense qu'elle constitue une véritable combinaison, que pour le complexe insuline-zinc-protamine.

Quoi qu'il en soit, les faits que nous allons rapporter montrent que, dans cette dernière association, la protamine ne semble pas jouer un rôle spécifique.

En 1935, l'un de nous (7) a constaté que l'addition d'une suspension colloïdale de gélatine à 1 p. 100 renforce sensiblement l'effet hypoglycémiant de l'insuline. Dans la majorité des cas, l'abaissement du taux de glycémie était plus important, et l'état d'hypoglycémie profond durait plus longtemps. Le retour à la normale s'effectuait après quatre heures à quatre heures et demie, alors qu'avec l'insuline seule on le constate après deux heures environ.

Nous avons repris ces expériences à la suite

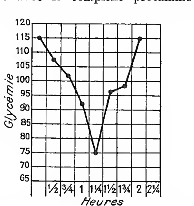
de recherches de l'un de nous (8) sur la protamine-zinc-insuline ; nous avons pu constater que l'addition d'une quantité minime de chlorure de zinc modifie l'action de la gélatine iusuline de la même façon que le fait l'addition de ce sel à la protamine-insuline. Dans quelques-unes de nos expériences, cette actiou s'est même manifestée d'une manière plus marquée.

Toutes nos expériences ont été effectuées sur des lapins de 1 800 à 2 500 grammes, à jeun depuis au moins douze heures. La prise de sang était pratiquée à la veine marginale de l'oreille avant l'injection d'insuline, puis, après l'iujectiou, aux divers intervalles suivants : une demi-heure, une, deux, trois, quatre, cinq, six, sept, huit heures. Le glucose a été déterminé par la méthode de Hagedorn-Jensen.

Nos essais ont été effectués soit avec une unité d'insuline à laquelle on avait ajouté 2 centimètres cubes de sérum gélatiné à 1 p. 100 et 0^{mg},15 de zinc à l'état de Cl^2Zn), soit avec la même quantité d'insuline et de sérum gélatiné à 1 p. 100 additionnée de 0^{mg},10 de zinc.

Le chlorure de zinc a été préparé extemporanément à partir de ZnO qu'on a dissout dans la plus petite quantité de ClH. Avant de pratiquer l'injection, nous avons ajusté le *p*H de la solution injectée à celui du sang par l'addition de quelques gouttes d'une solution-tampon de phosphate disodique.

Quelques essais ont été réalisés comparativement avec le complexe protamine-zinc-

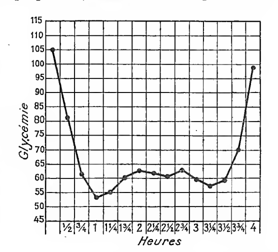


Lapiu mâle de 2 kg. 600 ayant reçu une unité d'insuline. En abscisse, le temps en heures ou fractions d'heure ; en ordonnée, la glycémie en centigrammes de glucose par litre (fig. 1).

insuline, chaque injection contenant une unité d'insuline. Les résultats obtenus dans tous ces essais sont consignés dans les graphiques ou tableaux ci-après.

Dans le premier graphique (fig. 1), on retrouve l'action classique de l'insuline sur la glycémie.

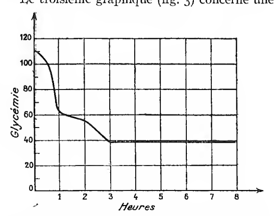
Dans le second graphique (fig. 2), on constate qu'après l'injection d'une même quantité d'in-



Lapin mâle de 2 kg. 300 ayant reçu une unité d'insuline + 2 cm^3 d'une solution de gélatine à 1 p. 100. En abscisse, le temps en heures ou fractions d'heure ; en ordonnée, la glycémie en centigrammes de glucose par litre (fig. 2).

suline associée à la gélatine l'effet hypoglycémiant est sensiblement renforcé, conformément aux observations publiées par l'un de nous (Broun, *loc. cit.*).

Le troisième graphique (fig. 3) concerne une

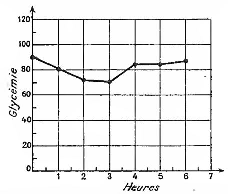


Lapin de 2 kg. 460 ayant reçu une unité d'insuline associée à 0,10 mg. de zinc et 2 cm^3 de gélatine à 10 p. 100. En abscisse, le temps en heures ; en ordonnée, la glycémie en centigrammes par litre de glucose (fig. 3).

de nos expériences les plus typiques concernant l'action de l'association insuline-zinc-

gélatine. Pour une dose correspondant à une unité d'insuline, la glycémie, qui s'était abaissée à 0,40 p. 1 000, s'est maintenue à ce taux jusqu'à huit heures après le début de l'expérience.

Le quatrième graphique (fig. 4) se réfère à une autre série d'essais dans laquelle nous



Lapin de 2 kg. 470 ayant reçu une unité d'insuline associée à la protamine et au zinc. En abscisse, le temps en heures; en ordonnée, la glycémie en centigrammes de glucose par litre (fig. 4).

avons répété et confirmé les expériences de Scott et Fisher avec l'insuline-zinc-protamine.

Dans le tableau placé ci-après, on a rassemblé les valeurs moyennes des glycémies pratiquées sur 14 animaux après l'injection d'insuline additionnée soit de gélatine et de $0^{mg},15$ de zinc (à l'état de Cl^2Zn, pour 6 d'entre eux (1re ligne horizontale), soit de gélatine et de $0^{mg},10$ de zinc pour 5 autres (2e ligne horizontale), soit enfin de protamine et de sel de zinc (3e ligne) pour les 3 derniers. Il ressort nettement de ces résultats que l'addition du sel de zinc à la solution insuline-gélatine en prolonge l'effet. Les glycémies pratiquées cinq à six heures après l'injection et même sept heures après (2e ligne horizontale) montrent de très faibles taux de sucre sanguin, tandis que, dans le second graphique (fig. 2), nous voyons que les glycémies les plus basses sont constatées deux à trois heures après le début de l'expérience, le retour à la normale s'effectuant dans ce cas quatre heures à quatre heures et demie après l'injection.

Pour ce qui concerne l'insuline associée à la protamine et au zinc, on constate que les chiffres les plus bas sont obtenus trois heures après le début de l'expérience, et les lapins deviennent normaux cinq heures après l'injection.

Il semble donc que, dans nos deux séries d'expériences, l'une avec la protamine-zinc-insuline (3e ligne horizontale), l'autre avec la gélatine-zinc-insuline (1re et 2e lignes horizontales), le zinc retarde davantage les effets hypoglycémiants de la seconde association (gélatine) que ceux de la première (protamine).

Tableau d'ensemble indiquant les moyennes des glycémies (en grammes de glucose par litre de sang) avant et après injection d'une unité d'insuline associée soit à la gélatine et au zinc (lignes horizontales 1 et 2), soit à la protamine et au zinc (ligne horizontale 3).

SOLUTION INJECTÉE 1 unité d'insuline.	NOMBRE de lapins examinés.	NOMBRE de convulsions.	GLYCÉMIE avant insuline.	GLYCÉMIE APRÈS INSULINE								
				30'	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.	6 h.	7 h.	8 h.
+ 2 cc. gélatine à 1 p. 100. + $0^{mg},15$ zinc à l'état de Cl^2Zn.	6	1	1,11	0,86	0,74	0,71	0,71	0,71	0,71	0,86	1,07	1,07
+ 2 cc. gélatine à 1 p. 100. + $0^{mg},10$ zinc à l'état de Cl^2Zn.	5	0	0,97	0,88	0,64	0,64	0,64	0,62	0,62	0,51	0,62	0,97
+ Protamine-zinc de Scott. + Zn.	3	1	0,93	0,89	0,81	0,77	0,67	0,87	0,90			

En ce qui concerne le moment de l'apparition éventuelle des convulsions, nous avons pu constater, au cours de celles de nos expériences comportant l'injection d'insuline-zinc-gélatine, la tardivité de ces convulsions qui survenaient quatre heures après le début de l'injection, alors qu'avec l'insuline simple, lorsque les

convulsions apparaissent, c'est toujours plus précocement et généralement une heure et demie à trois heures après l'injection d'insuline.

Il est impossible, pour le moment, de donner une explication satisfaisante des changements notables constatés dans la propriété physiologique de l'insuline après addition de gélatine et de sels de zinc. Une action hypoglycémiante du zinc doit être exclue, car des injections de sulfate de zinc n'influencent nullement la glycémie.

D'autre part, après injection séparée d'insuline et du Cl^2Zn chez la souris, on n'observe pas de modification des effets de l'insuline.

Si vraiment l'effet si curieux du zinc sur l'insuline est dû à un changement dans la constitution chimique de cette dernière, ce changement doit nécessairement être dû à un processus chimique très simple.

Conclusions. — 1° Comme l'avaient déjà constaté Scott et Fisher, et également l'un de nous, l'addition de petites quantités de sels de zinc à l'insuline ou à l'insuline-protamine retarde et prolonge les effets hypoglycémiants chez le lapin.

2° Cette action des sels de zinc ne s'exerce pas seulement vis-à-vis de l'association insuline-protamine ; nous l'avons également observée vis-à-vis de l'associatiou insuline-gélatine, parfois même avec une intensité plus grande. La protamine ne semble donc pas jouer dans cette association un rôle spécifique puisqu'elle peut être remplacée par un protide plus simple.

Bibliographie.

1. Scott (D. A.), *Bioch. Journ.*, 1934, XXVIII, p. 1592. — Scott (D. A.) and Fisher (A. M.), *Ibid.*, 1935, XXIX, p. 1048; *Journ. of Pharm. exp. Therap.*, 1935, LV, p. 206 ; *Ibid.*, 1936, LVIII, p. 78 ; *Journ. Biol. Chem.*, 1936, LXIV, *Proceedings* p. LXXXVIII.

2. Delezenne (C.), *Annales Institut Pasteur*, 1919, XXXIII, p. 68.

3. Bertrand et Macheboeuf, *C. R. Acad. sc.*, 1926, CLXXXII, p. 1504 ; *Ibid.*, 1926, CLXXXIII, p. 5.

4. Blatherwick and Sayhun, *Am. Journ. Physiol.*, 1927, t. LXXXI, p. 560.

5. Bischoff (F.) and Maxwell (L. C.), *Am. Journ. Physiol.*, 1935, CXII, p. 172.

6. Fazekas and Himnick, *Journ. of Pharmacol. exp. Ther.*, 1936, t. LVIII, p. 260.

(7) Broun (D.), *C. R. Acad. sc.*, 1937, CCIV, p. 1015.

8. Schwab (H.), *Bull. Acad. méd.*, 1937, CXVII, F. 24, 714.

(Laboratoire de pharmacologie de la Faculté de médecine de Paris.)

LE TRAITEMENT DE LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE PAR LE PARA-AMINO-PHÉNYL-SULFAMIDE (1162 F) OU SULFAMIDE

PAR

Robert TIFFENEAU et J.-J. MEYER
Internes des hôpitaux.

Lorsqu'en février 1935 Domagk publia ses travaux sur l'efficacité de la sulfamidochrysoïdine (prontosil) dans l'infection streptococcique de la souris, cette importante découverte devait aussitôt retenir l'attention des biologistes et des thérapeutes, non seulement parce qu'elle apportait, pour le traitement des affections streptococciques, de très grands espoirs, d'ailleurs en partie confirmés aujourd'hui, mais surtout parce qu'elle laissait entrevoir des possibilités nouvelles dans le domaine de la chimiothérapie.

En fait, depuis deux ans, tant au point de vue chimique que dans l'expérimentation sur l'animal, de nouvelles découvertes sont survenues qui out singulièrement étendu la portée des premiers travaux de Domagk. La plus importante est due à M. et Mme J. Tréfouel, MM. Nitti et Bovet (1-2), collaborateurs de MM. E. Fourneau et A. Salimbéni qui, après avoir préparé et essayé 130 substances plus ou moins voisines de la sulfamidochrysoïdine, ont abouti à cette conclusion que ce n'est pas la fonction azoïque du prontosil qui joue un rôle prépondérant, mais bien son groupement amino-phényl-sulfamidé. En effet, comme ces auteurs l'ont constaté, l'amino-phényl-sulfamide (1162 F), $NH^2 - C^6H^4 - SO^2NH^2$, qui constitue une susbtance cristallisée, incolore, bieu définie, est douée de propriétés préventives dans l'in-

fection streptococcique et se montre, d'autre part, très peu toxique.

L'étude ultérieure de l'action du « sulfamide » et de ses dérivés dans les diverses infections bactériennes a montré que l'efficacité de ces substances s'exerce non seulement vis-à-vis du streptocoque, mais encore vis-à-vis d'autres microbes, tels que le pneumocoque, le gonocoque, le colibacille, le bacille d'Eberth et aussi le méningocoque.

On conçoit tout l'intérêt que présentait cette dernière constatation, qui laissait entrevoir des résultats favorables dans le traitement des méningococcies. Sans doute, la sérothérapie constitue-t-elle déjà une arme efficace contre le méningocoque. Toutefois, la fréquence des formes de méningite cérébro-spinale réfractaires à la sérothérapie, la faible efficacité du sérum sur le méningocoque B, notamment dans les méningites du tout jeune âge où la mortalité demeure encore si élevée, justifient l'intérêt que l'on doit porter à la chimiothérapie sulfamidique des infections microbiennes.

I. — Le sulfamide dans les infections méningococciques expérimentales.

Buttle, Gray et Stephenson (3) ont attiré, les premiers, l'attention sur l'efficacité du sulfamide dans l'infection méningococcique de la souris.

Ces travaux ont été repris par Proom (4), qui a étudié en détail l'action protectrice de cette substance et qui en a signalé la remarquable activité préventive, car, lorsqu'on l'administre en même temps que l'injection infectante, le sulfamide protège la souris contre un million de doses mortelles. Il établit pour cet animal la dose optima qu'il évalue à 10 milligrammes en injection sous-cutanée et à 25 milligrammes par administration buccale. Le maximum d'efficacité est obtenu lorsque le traitement est répété à la cinquième et à la vingt-quatrième heure. Dans ces conditions, la plupart des souris traitées survivent, alors que les témoins meurent en vingt-quatre à quarante-huit heures. D'ailleurs, chez les souris traitées qui n'ont pas survécu, on n'a pas retrouvé de méningocoques dans le sang, dans les heures précédant la mort, contrairement à ce qui se passe chez les témoins, si bien que, même dans ce cas, l'action du traitement est manifeste.

Proom constate, en outre, que le pouvoir protecteur diminue vite si l'on tarde à mettre en œuvre le traitement. Pratiqué dix-huit heures après l'inoculation septique, le traitement ne permet plus la survie des animaux. Ainsi le sulfamide ne paraît plus être efficace lorsque la septicémie est apparue.

En somme, Proom confirme et précise les constatations premières de Buttle, Gray et Stephenson quant à l'efficacité du sulfamide dans l'infection méningococcique. Dans les conditions expérimentales où cet auteur s'est placé, les résultats obtenus sont même plus remarquables dans les infections méningococciques que dans les infections à streptocoques.

Une autre constatation expérimentale importante, due au même auteur, réside dans le fait que l'efficacité du sulfamide s'exerce aussi bien sur les méningocoques du type A que sur ceux du type B. On conçoit tout l'intérêt de ce fait, étant donnée la faible efficacité de la sérothérapie dans les affections à méningocoques B.

Efficacité comparée du sulfamide et de ses principaux dérivés. — Rosenthal, Bauer et Branham (5) ont confirmé les travaux de Proom et étudié la valeur respective des différentes substances de la série de la sulfamidochrysoïdine. Le prontosil, le prontosil soluble et le phényl-amino-benzène-sulfamide sont moins actifs que le sulfamide. La substance qui leur a donné les meilleurs résultats est le disulfamide.

Le fait n'est pas pour surprendre depuis qu'on connaît, par les travaux de J. et Mme J. Trefouël, F. Nitti et D. Bovet (6), le mode d'action du para-amino-phényl-sulfamide et des dérivés azoïques dans les septicémies streptococciques expérimentales. Ces auteurs ont montré, comme on l'a vu, que le sulfamide représente la partie active des dérivés azoïques du type sulfamidochrysoïdien et qu'il est libéré par ces derniers dans l'organisme.

Sulfamide et sérothérapie. Comparaison. Association. — Branham et Rosenthal (7) ont étudié comparativement l'action préventive du sulfamide et de la sérothérapie dans l'infection méningococcique de la souris. Dans les mêmes conditions expérimentales, les deux traitements ont donné des résultats sen-

siblement comparables. Aussi Branham et Rosenthal songèrent à les associer. Les résultats furent particulièrement favorables avec les souches des méningocoques qui, ni avec le sulfamide, ni avec le sérum, n'avaient préalablement donné de pourcentages élevés de survies. Dans certains cas même, le nombre de survies observées après le traitement associé est supérieur à la somme des survies obtenues isolément avec le sérum et avec le sulfamide. A cet égard, les auteurs invoquent une action synergique analogue à celle observée dans certaines associations médicamenteuses. Le sérum et le sulfamide agiraient par des mécanismes différents, et Branham et Rosenthal conseillent d'utiliser cette association dans le traitement de la méningite cérébro-spinale.

Voies d'administration du Sulfamide. — Tous ces travaux apportaient une thèse expérimentale solide pour le traitement de la méningite cérébro-spinale. Toutefois, une question importante se posait, quant à la voie d'administration du sulfamide. La substance administrée par voie buccale ou sous-cutanée était-elle susceptible de passer dans le liquide céphalo-rachidien (L. C. R.) et de s'y trouver à une concentration suffisante pour être active, ou, au contraire, serait-il nécessaire de la porter *in situ* ?

Déjà Colebrook, Buttle et O'Meara (8) avaient constaté que le L. C. R. d'un lapin ayant reçu des doses importantes de sulfamide possède des propriétés antistreptococciques. Actuellement, depuis les travaux de Fuller (9), on connaît une méthode de dosage du sulfamide qui permet de rechercher cette substance dans les urines, le sang et le L. C. R. Proom et Buttle (10) ont constaté qu'après administration du sulfamide par voie buccale à un lapin cette substance apparaît dans le L. C. R. à des concentrations remarquablement élevées. Cette concentration est, en tout cas, suffisante pour exercer une forte action bactéricide *in vitro* sur les cultures de méningococcies.

C'est surtout à E. K. Marshall, M. D. Kendall Emerson, W. G. Cutting (11) que l'on doit une étude complète de la question. Non seulement ces auteurs signalent la présence du sulfamide dans le L. C. R. de l'homme, à une concentration notable après administration buccale ou sous-cutanée de cette substance, mais encore ils précisent les variations de concentration en fonction des doses administrées. On conçoit l'importance de ces recherches pour l'établissement de la posologie, dans le traitement des méningococcies.

Ainsi ces auteurs constatent que la résorption du sulfamide par le tractus gastro-intestinal et le passage dans le sang est rapide. Elle est généralement complète ou presque au bout de quatre heures. Le passage dans le L. C. R. s'effectue dans les mêmes délais, mais la concentration y est toujours un peu inférieure à celle du sang. D'ailleurs, la pénétration du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien n'est pas moins rapide, ni sa concentration moins élevée, après administration sous-cutanée ou buccale de la substance. Ces faits sont à rapprocher des constatations de Branham et Rosenthal (7) qui, dans l'infection méningococcique de la souris, ont obtenu des résultats analogues par la voie sous-cutanée et par la voie buccale, à condition, toutefois, d'administrer, par cette dernière, des doses deux fois et demie plus élevées que par la voie sous-cutanée.

Il ressort de ces travaux que le sulfamide peut être administré par voie buccale et que son passage dans le liquide céphalo-rachidien est assez rapide et important pour qu'il soit inutile de recourir à la voie intrarachidienne. Quant à la dose, Marshall et ses collaborateurs estiment que, pour obtenir rapidement une forte concentration et la maintenir, il faut administrer une première dose importante de l'ordre de 0gr,05 par kilogramme (soit 3 grammes pour un sujet de 60 kilogrammes), puis, après six à huit heures, prescrire toutes les quatre heures des doses plus faibles.

II. — Le sulfamide dans la méningite cérébro-spinale.

Depuis que Buttle, Gray et Stephesnon ont signalé, il y a plus d'un an, l'efficacité du sulfamide dans l'infection méningococcique de la souris, cette question a fait l'objet, comme nous venons de le voir, d'une importante expérimentation. Celle-ci autorisait d'autant plus les essais cliniques que l'emploi en thérapeutique des dérivés du sulfamide (rubiazol, septazine) est entré depuis bientôt deux ans dans l'usage courant, pour le traitement des streptococcies humaines, et que l'on connaît la bonne tolérance de l'homme pour cette médi-

cation. Néanmoins, l'expérimentation clinique est toute récente, et le premier travail, dû à F. F. Schwentker, Sidney, Gelman et Perrin H. Long (12), remonte à avril 1937. Il ne s'agit d'ailleurs pas d'une observation isolée, mais d'une étude importante, portant sur 11 cas de méningite cérébro-spinale traités par le sulfamide. Ces auteurs ont pu ainsi étudier des formes d'inégale gravité : les unes légères, les autres plus sévères, voire même un cas de septicémie méningococcique. Le sulfamide fut employé sous forme d'une solution à 0,8 p. 100, dans du sérum physiologique, administrée par les voies intrarachidiennes et sous-cutanées.

Le traitement fut conduit de la façon suivante : dès le diagnostic posé, injection intrarachidienne de 10 à 30 centimètres cubes de la solution, soit environ $0^{gr},10$ à $0^{gr},25$ de sulfamide. Cette injection est précédée de la soustraction d'un volume de liquide céphalo-rachidien, dépassant de 5 à 10 centimètres cubes le volume de la solution injectée. En même temps, on administre par voie sous-cutanée 100 centimètres cubes de solution, par 18 kilogrammes de poids du sujet, soit environ $2^{gr},5$ de sulfamide pour un malade de 60 kilogrammes. Le traitement est répété deux fois par jour pendant les deux premiers jours, puis dans la suite une seule fois par jour. Chez plusieurs malades, le traitement fut poursuivi pendant plusieurs jours par la voie sous-cutanée. Les résultats de ces auteurs sont probants. Sauf un malade qui présentait une forme très sévère de méningite cérébro-spinale avec encéphalite et qui mourut de pneumonie, les dix autres malades guérirent. D'ailleurs, même dans le cas où l'on eut à déplorer une évolution fatale, le liquide céphalo-rachidien se montra stérile.

Par des ponctions lombaires pratiquées en série, Schwentker et ses collaborateurs ont pu suivre l'influence du sulfamide sur le liquide céphalo-rachidien. Ils constatent la diminution du nombre des éléments ainsi que la disparition des méningocoques. La stérilisation du liquide est parfois très rapide (en vingt-quatre heures) ; le plus souvent, elle demande quarante-huit heures, et parfois même trois ou quatre jours. Le traitement fut toujours bien supporté, et il n'y eut à déplorer aucune réaction générale ni locale.

Tout récemment, en Allemagne, Pongratz (13) a rapporté 3 cas de méningite cérébro-spinale traités avec succès par le prontosil. Deux de ces malades avaient reçu en même temps du sérum.

En France, Weill-Hallé, J. Meyer et R. Tiffeneau (14) ont rapporté un cas de guérison par le sulfamide d'un nourrisson de treize mois atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoque B. Ce succès thérapeutique est d'autant plus important que, chez le nourrisson, la méningite cérébro-spinale est généralement insensible à la sérothérapie et que cette affection est grevée d'une lourde mortalité.

Cette observation est intéressante non seulement par la facilité avec laquelle fut effectué le traitement, pratiqué uniquement par voie buccale à la dose moyenne de 1 gr. 50 par jour, mais aussi par la rapidité de l'action thérapeutique. En moins de vingt-quatre heures, la température était tombée à 37°. Deux jours après le début du traitement, le malade ayant reçu 3 grammes, le liquide céphalo-rachidien, qui était primitivement louche et fourmillait de méningocoques, était redevenu clair et stérile.

En somme, si l'expérimentation clinique est encore à ses débuts, elle possède déjà à son actif des résultats suffisamment probants pour justifier l'emploi systématique du sulfamide dans le traitement de la méningite cérébro-spinale.

Indications du traitement par le sulfamide. — La prévention de la méningite cérébro-spinale constitue une indication particulière du sulfamide. La facilité de son administration par voie buccale, qui en permet une large diffusion, sa remarquable efficacité dans les méningococcies expérimentales en font le médicament préventif de choix dans la méningite cérébro-spinale, en milieu épidémique.

En tant que traitement curatif, le sulfamide s'adresse à toutes les formes de méningites et plus spécialement à celles qui sont rebelles à la sérothérapie (méningococcies B) et aux méningites du tout jeune âge.

Avantage du sulfamide sur les dérivés voisins. — Dans les septicémies expérimentales à méningocoques, la sulfamido-crysoïdine (prontosil, rubiazol) et le phényl-amino-benzène-sulfamide (septazine) se sont montrés moins efficaces que l'amino-phényl-sulfamide du 1162 F est actif.

En dehors des cas signalés par Pongratz (13)

où le prontosil fut associé au sérum antiméningococcique, les seules guérisons observées chez l'homme sont dues au sulfamide.

La toxicité du sulfamide est très faible. La dose curative est de vingt à cinquante fois inférieure à la dose toxique (*).

Certains dérivés, tels que le phényl-aminobenzène sulfamide (septazine), sont doués d'une toxicité encore plus faible [Goissedet (15)].

L'absorption par voie buccale ne détermine aucun accident d'intolérance digestive.

Les accidents d'intolérance signalés avec les produits colorés [Sézary (16-17)] ne se produisent pas avec les dérivés incolores [F. Nitti et D. Bovet (18)], car ils sont dus à la libération d'un reste aminé au moment de la coupure de l'azoïque dans l'organisme.

Le seul incident signalé avec le sulfamide est une sulfo-hémoglobinémie passagère qui a pu être observée dans certains cas [G. Discombe (19)] où des sulfates alcalins avaient été administrés comme laxatifs.

Voie d'administration. — La voie intrarachidienne paraît, au premier abord, la plus logique. Elle permet de porter directement le produit *in situ* et aussi d'associer le drainage à la chimiothérapie. En réalité, elle ne paraît pas indispensable, et peut-être sera-t-elle réservée dans l'avenir aux seules formes très graves où une action immédiate est nécessaire.

En fait, la voie buccale paraît être suffisante et aussi sera-t-elle le plus souvent utilisée à cause de la commodité de son emploi. Non seulement elle est indiquée dans le traitement préventif, mais encore elle peut être utilisée dans le traitement curatif. Ce que nous avons vu du passage rapide du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien justifie amplement ce mode d'administration déjà confirmé par l'expérimentation clinique.

Quant à la voie sous-cutanée, elle ne paraît pas présenter d'avantages sur la voie buccale.

Posologie. — Pour l'administration du sulfamide par la voie intrarachidienne, nous avons vu plus haut les doses préconisées par Schwentker et ses collaborateurs.

Pour le traitement par voie buccale, on prescrira une dose quotidienne de 6 grammes. On administre d'abord une dose unique de 3 grammes, puis, après douze heures, le malade prend, toutes les six heures, 1^{gr},50 de sulfamide. Lorsque la température est tombée, les signes méningés disparus et que le L. C. R. est redevenu normal, on poursuivra le traitement en administrant 3 à 4 grammes fractionnés dans la journée.

Chez le nourrisson, on ne dépassera pas la dose quotidienne de 2 grammes.

Associations. — Il semble que, dans la plupart des cas, le traitement par le sulfamide par la voie buccale suffise pour déterminer une guérison rapide dans un délai de un à trois jours.

En fait, la chimiothérapie de la méningite cérébro-spinale n'exclut pas son association au drainage ou à la sérothérapie, qui trouveraient leur indication dans les formes graves de méningococcies.

***

Par la découverte des propriétés antistreptococciques dont sont doués les sulfamides aromatiques, tels que la sulfamido-chrysoïdine, le premier représentant connu de cette série, dû au savant allemand Domagk, et l'amino-phényl-sulfamide, le terme le plus simple de la même série, dû aux chimistes français de l'école de M. Fourneau, la chimiothérapie se trouve désormais dotée de substances très actives, ne s'appliquant plus seulement aux infections streptococciques, mais à de nombreuses autres infections, en particulier aux méningococcies.

Dans ce domaine, ces diverses substances, mais surtout l'amino-phényl-sulfamide et peut-être celle-ci de préférence, fournissent au thérapeute une arme remarquable à la fois par son efficacité et sa faible toxicité, et aussi par la grande commodité de son emploi.

(*) L'amino-phényl-sulfamide se trouve déjà dans le commerce sous plusieurs noms : *Prontosil album* en Allemagne ; *Septoplix* en France ; *Striplocide, Lolsulanyde, Sulfonamide* en Angleterre ; *Sulfamidyl* aux Etats-Unis, etc.

Bibliographie.

1. J. Tréfouel et Mme Tréfouel, F. Nitti et D. Bovet, *Soc. biol.*, 1935, CXX, p. 55.

2. E. Fourneau, J. Tréfouel et Mme Tréfouel, F. Nitti et D. Bovet, *Soc. biol.*, 1936, CXXII, p. 258.

3. Buttle, Gray et Stephenson, *Lancet*, I, 1936, p. 1286.

4. Proom, *Lancet*, 2 janvier 1937, p. 16.

5. Rosenthal, Bauer et Branham, *Public Health Reports*, 21 mai 1937.

6. J. TRÉFOUEL et Mme TRÉFOUEL, F. NITTI, D. BOVET, *Presse médicale*, 5 juin 1937.

7. BRANHAM et ROSENTHAL, *Public Health Reports*, 28 mai 1937.

8. COLEBROOK, BUTTLE et O'MEARA, *Lancet*, 1936, p. 1323.

9. FULLER, *Lancet*, 1937, p. 194.

10. PROOM et BUTTLE, *Lancet*, 13 mars 1937.

11. E. K. MARSHALL, KENDALL, EMERSON, W. C. CUTTING, *Journal of Am. Med. Ass.*, 20 mars 1937.

12. F. F. SCHWENTKER, SIDNEY, GELMAN et PERRIN H. LONG, *Journ. of Am. Med. Ass.*, 24 avril 1937.

13. PONGRATZ, *Deut. Med. Woch.*, t. LXIII, 25 juin 1937, p. 1015.

14. WEILL-HALLÉ, J. MEYER, R. TIFFENEAU, *Soc. méd. des hôpit.*, pour paraître octobre 1937.

15. P. GOISSEDET, R. DESPOIS, P. GAILLOT, R. MAYER, *C. R. S. B.*, t. CXXI, 1936, p. 1082.

16. A. SÉZARY et FRIEDMANN, *Bull. Soc. méd. hôp.*, 1936, p. 636.

17. A. SÉZARY et HOROWITZ, *Bull. Soc. méd. hôp.*, 1936, p. 767.

18. F. NITTI et D. BOVET, *Rev. d'immunologie*, 1936, p. 460.

19. G. DISCOMBE, *Lancet*, 1937, p. 626.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Embolie de l'artère fémorale. Artériectomie. Guérison.

L'embolectomie tend à perdre du terrain au profit de l'artériectomie, sauf dans des cas bien précis.

R. DE VERNEJOUL publie une observation d'embolie de la fémorale chez une mitrale de quarante-quatre ans (*Bulletin et Mémoires de la Société de chirurgie de Marseille*, séance du 9 novembre 1936, p. 369). Le début est brutal et d'emblée on trouve tous les signes d'une oblitération artérielle complète. La malade est opérée à la vingt-troisième heure. La fémorale est nacrée, de consistance dure et ne bat pas. Redoutant une thrombose secondaire par lésions des parois artérielles, de Vernejoul renonce à l'embolectomie et résèque largement tout le segment oblitéré.

Dès le soir, les douleurs, jusque-là atroces, disparaissent, le membre se réchauffe. Quelques plaques violettes apparaissent sur le pied, mais rétrocèdent peu à peu.

On associe au traitement l'infiltration novocaïnique du sympathique lombaire et les injections intramusculaires d'eupavérine. Les suites immédiates et lointaines sont excellentes.

De Vernejoul estime que l'embolectomie doit être réservée aux embolies de date très récente, non septiques, venant oblitérer une artère à parois saines.

L'artériectomie, au contraire, a des indications beaucoup plus nombreuses en raison de l'altération fréquente des parois du vaisseau. Enfin, l'infiltration du sympathique lombaire ajoute son action vasodilatatrice; l'eupavérine, son action antispasmodique.

ÉT. BERNARD.

L'occlusion intestinale d'origine gynécologique.

Une importante discussion a été soulevée sur cette question à la *Société belge de gynécologie et d'obstétrique* (janvier et février 1936).

A. VANDERZYPEN (d'Anvers) apporte six cas d'occlusion tardive et montre les difficultés du diagnostic précoce, les variétés de traitement chirurgical suivant les cas rencontrés. Il insiste sur l'utilité du sérum salé hypertonique intraveineux qui, comme le montre ROUFFART, donne un résultat en quelques heures et permet de voir ressusciter les malades. R. KARHAUSEN estime cette thérapeutique excellente, mais c'est le diagnostic auquel il faut accorder toute son attention, diagnostic souvent délicat au début et faute duquel on risque de perdre un temps précieux.

R. CROUSSE apporte des observations d'occlusions vraies tardives. Elles se rencontrent même après des opérations gynécologiques dites bénignes, telles que l'hystéropexie sous toutes ses formes.

J.-L. HENROLAY n'a jamais observé cette complication pour deux raisons : d'une part n'opérer que des lésions parfaitement refroidies ; de plus, toujours ramener l'épiploon dans le petit bassin en refermant la paroi.

BROUHA (de Liége) partage entièrement ces deux modes opératoires. PASTIELS accuse le catgut de jouer un rôle dans la production des adhérences. M. CHEVAL (de Bruxelles) a fait de nombreuses expériences chez l'animal. C'est la soie et le lin qui lui ont donné les adhérences les plus nombreuses et les plus solides. Le catgut ne donne qu'exceptionnellement des ennuis.

M. J. SCHOCKAERT (de Louvain) a rencontré un cas de stase intestinale par hypercalcémie d'origine parathyroïdienne.

VANDERZYPEN conclut que l'occlusion est surtout due à des erreurs de technique; une fois constituée, elle nécessite un diagnostic et un traitement d'extrême urgence.

ÉT. BERNARD.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — IMPRIMERIE CRÉTÉ, CORBEIL.

REVUE GÉNÉRALE

LA MORPHINE CHEZ LES CARDIAQUES

PAR

Cl. MACREZ
Ancien interne des hôpitaux de Paris.

Le calmant majeur de la dyspnée, de la douleur, de l'insomnie devait trouver, semble-t-il, chez les cardiaques son plus large emploi. Or, en fait, il est peu de malades pour lesquels l'usage de ce grand médicament ait agité plus de scrupules.

Historique. — L'opium fut cependant institué médicament cardiaque bien avant la digitale.

Aux temps où le turbulent et transcendental Théophraste Paracelse (1492-1537) (qui devait également enrichir la pharmacopée du *Mercure*) répandit en Europe l'usage de l'opium, ce « suc », ingrédient des thériaques et des antidotes, était connu comme le parangon des stupéfiants et des « anodins ». Sydenham, le premier, a révélé que cette drogue n'est pas précieuse seulement pour sa vertu dormitive. En un passage souvent cité de son *Histoire de la dysenterie des années 1669 à 1672*, il exalte avec enthousiasme ses effets stimulants sur le cœur : « C'est un excellent cordial, presque l'unique qu'on ait découvert jusqu'ici. »

Dès lors se trouvait dénoué le faisceau des propriétés physiologiques de l'opium, et mis en évidence son double pouvoir, à la fois sédatif et excitant, comparé depuis à celui de l'alccol. Cette action stimulante des opiacés, constatée sur l'appareil cardiovasculaire par Bordeu, bien établie par Cullen, reprise plus tard par Hufeland, constitue le pivot de la réforme brownienne. Elle apparut à ce point dominante que, au début du XIXe siècle, elle fut la seule admise par les stimulistes et les contro-stimulistes dans leur controverse sur l'usage de l'opium : à cette époque, où l'on pensait que les diverses maladies ne procèdent que de deux états morbides, l'un sthénique, l'autre asthénique, l'opium, tenu pour « agent de médications directes stimulantes » fut condamné à ce titre, au profit des débilitants (saignée), par les adeptes de Broussais ; le sommeil produit par l'opium apparaissait alors, lui-même, un témoin d'hypersthénie (Rasori).

Ainsi les dissensions initiales au sujet de l'emploi thérapeutique des opiacés ne germèrent point à la faveur de quelque incertitude sur leurs vertus (à ce moment, il est vrai, les effets des médicaments se jugeaient moins sur l'observation des faits que sur la nature hypothétique des troubles auxquels ils étaient opposés avec quelque succès).

Pour la morphine, le premier alcaloïde qui ait été découvert (Sertuerner, 1817), les études cliniques de plus en plus nombreuses insistèrent sur les bienfaits qu'elle peut procurer aux cardiaques, entre autres les travaux de Clifford-Allbutt, Bordier, Vibert, Hervouët. Huchard s'employa, du moins jusqu'aux environs de 1892, à en étendre l'usage presque sans réserve chez les angineux, les aortiques, les cardiaques, comme aussi chez les brightiques et, de manière générale, chez tous les malades « dont le symptôme majeur est la dyspnée ».

L'opinion de ce maître marque une étape dans l'histoire de la morphine, médicament cardiaque. C'est lui en effet qui, en 1895, moins de deux ans après que Charcot fut mort d'un œdème aigu du poumon traité par la morphine, établit, en un revirement assez inattendu, que cet alcaloïde risque de déprimer le cœur et d'entraver la diurèse ; la morphine se trouvait désignée désormais comme le médicament inutile et dangereux, à interdire formellement en cas d'œdème aigu. Ainsi s'ouvrit une ère de méfiance à l'endroit des opiacés chez les cardiaques (Brouardel, Ch. Fiessinger).

Ce fut l'œuvre de Vaquez et de son école que de revenir sur cet interdit et de vaincre cette méfiance. MM. Laubry et Esmeiu, en particulier, par un article fondamental publié en 1918, ont contribué « à lever les préventions qu'un certain nombre de médecins conservent encore contre la médication opiacée dans les affections circulatoires » ; ils remettaient ainsi en honneur cette thérapeutique, selon son développement initial préparé par Sydenham et Bordeu.

Les travaux ultérieurs, cliniques et expérimentaux, ont apporté, au cours des vingt dernières années, de nouvelles confirmations en précisant les prétendues contre-indications rénales à l'emploi de la morphine.

Rappel des propriétés pharmacodyna-

miques de la morphine. — Sans doute, l'emploi des opiacés chez les cardiaques n'eût pas été à ce point discuté si l'on avait pu acquérir sur l'action de ces médicaments des notions décisives. Car, si certains effets (hypnotique, antidyspnéique) sont bien connus, d'autres, et non des moindres pour la pratique, apparaissent assez confus, autorisant des opinions contradictoires.

Action sédative. — La plus anciennement connue, elle reste la plus caractéristique de la morphine, qui lui doit son nom. Elle illustre les vertus contraires dont sont doués les opiacés puisque, hypnotique majeur, elle excite cependant aux faibles doses et dans les débuts de son action, exactement comme l'alcool. On insiste depuis Pouchet sur ce fait que la morphine est le type des analgésiques centraux : elle n'émousse pas la sensibilité périphérique à la manière de la cocaïne ; elle n'obnubile guère les perceptions, évitant seulement qu'elles s'orientent sur le mode douloureux ; elle atténue surtout le retentissement psychique qui compose l'état de souffrance et d'angoisse. De même apaise-t-elle la toux par sédation centrale.

Pour le sommeil, elle n'agit qu'indirectement, semble-t-il, sur le centre diencéphalique de la veille, par l'intermédiaire de liaisons cortico-mésencéphaliques.

Hypnotique cortical, la morphine se classe dans le même groupe que l'alcool, le paraldéhyde, le chloral ; elle s'oppose aux hypnotiques d'action mésocéphalique et thalamique, en particulier aux barbituriques. Certains auteurs insistent beaucoup sur ce départ (Hopmann).

Action antidyspnéique. — Sous l'influence de la morphine, plus que de tout autre constituant de l'opium, le rythme respiratoire s'apaise ; les mouvements brefs et superficiels de la dyspnée se font plus amples et plus profonds ; parfois la respiration tend au rythme périodique de Cheyne-Stokes. La ventilation pulmonaire devient plus efficace, mais le débit respiratoire n'est guère, en fait, accru ; le sang ne s'enrichit pas en oxygène. La morphine est donc surtout précieuse pour calmer l'angoisse respiratoire dont la dyspnée est la manifestation complexe.

Ici encore, la morphine agit en sédatif central (Pachon) ; elle est le calmant respiratoire électif, grâce à l'action double qu'elle exerce sur le cerveau, pour diminuer l'impression douloureuse, et sur le bulbe, pour réduire la dyspnée. Elle agit en émoussant la sensibilité du centre respiratoire aux incitations psychiques, périphériques (vagales) et surtout humorales ; on sait que l'excitant physiologique normal de ce centre est le CO^2, ou plus généralement l'acidose relative du plasma (on peut considérer que le centre respiratoire a pour rôle de régler l'élimination pulmonaire de CO^2 selon l'état acide du sang, de manière à régler l'équilibre ionique lui-même).

L'effet de la morphine est, en définitive, de permettre au centre respiratoire de tolérer, sans réaction démesurée, un état d'acidose plus avancé.

Action cardiovasculaire. — Bordeu, dès 1734, dans ses « recherches sur le pouls par rapport aux crises », a observé que, sous l'influence de la morphine, le pouls devient plus souple, plus libre et parfois plus fort qu'il n'est pendant l'état de veille. Les travaux expérimentaux de Gseidlen (1868), Laborde (1877), Witkowski (1877), Picard et Rebatel (1878), Guinard (1898), ont conduit à admettre trois effets cardiovasculaires majeurs :

l'excitation des battements cardiaques ;

la dilatation passive des artères ;

l'abaissement de la pression sanguine.

En fait, il convient de tenir compte des doses qui mettent en évidence, ici comme dans l'effet hypnotique, les actions divergentes de l'opium (Nothnagel et Rossbach, Guinard).

Les faibles doses (de même que les fortes au début de leur action) excitent, accélérant le cœur, avec, semble-t-il, renforcement des battements cardiaques et hypertension légère.

Les fortes doses (5 à 8 centigrammes intraveineux chez le chien) dépriment, provoquant un effondrement tensionnel avec bradycardie et augmentation de l'indice (Picard et Rebatel) ; des intermittences apparaissent parfois, et l'électrocardiogramme a pu montrer un bloc total ou partiel avec complexes ventriculaires atypiques (Einthoven et Wieringa).

Ces effets de la morphine se trouvent vérifiés sur des cœurs isolés et perfusés de tortue (Gruber et Robinson, 1929) ; ils ne diffèrent guère de ceux de la papavérine, le mécanisme intime en reste obscur, attribué, selon les auteurs, à une action sur le système autonome (Picard, Huchard), à une action bulbaire (Calvet, Gui-

nard, Zunz), à une influence sur le sympathique (Gubler).

Depuis les travaux de Cl. Bernard, Trousseau et Bonnet, Lauder-Brunton, Bordier, Picard, la majorité des auteurs admettent que la morphine dilate les capillaires : elle agit à la face, dit Gubler, à la manière d'une section du sympathique cervical (rougeur et myosis).

On a pu penser ainsi que le propre de la morphine est de déterminer des congestions viscérales, et certains auteurs ont voulu rapporter à cette hyperémie la plupart des effets de la morphine : le sommeil (Gubler), l'albuminurie (Huchard). Vulpian, à l'opposé, conteste que ce médicament fasse dilater les vaisseaux (Leçons sur l'appareil vasomoteur, 1875). Cette question demanderait à être revisée selon la notion récente d'*anisergie circulatoire*, sur laquelle le professeur M. Villaret et ses élèves ont appelé l'attention. Des exemples de plus en plus nombreux montrent que la plupart des médicaments actifs sur les vasomoteurs ne sont pas doués à cet égard de propriétés globales et univoques, mais qu'ils établissent plutôt une nouvelle répartition du sang entre les divers territoires. On a prétendu, plus récemment, que l'opium est capable de ralentir le courant circulatoire et de favoriser la stase capillaire en supprimant les anastomoses artérioveineuses périphériques décrites par Hawlicek, Grant et Blaut ; il agirait ainsi en gonflant les cellules pariétales de ces vaisseaux.

Diverses expériences ont mis en évidence un *pouvoir spasmogène* de la morphine sur l'intestin (Pal) et sur les organes creux en général (Popper, Magnus, Macht), pouvoir attribué à la partie pyridinique de la molécule. On sait, en revanche, depuis les travaux de Pal (1913), que, de tous les opiacés, le meilleur vasodilatateur et spasmolytique est la papavérine (sans doute grâce à ses noyaux benzylés).

En résumant les effets cardiovasculaires de la morphine, on doit reconnaître que l'expérimentation sur l'animal ne permet guère de juger de l'influence de l'alcaloïde sur la valeur du myocarde aux doses habituelles de la thérapeutique. Cette notion précieuse reste néanmoins à retenir que « le cœur est un des organes qui résistent le plus longtemps à l'action de la morphine » (Richaud et Hazard). Pour le reste, il faut s'en rapporter à l'impression empirique des praticiens, ce qui explique, pour une part, les controverses.

Action sur le rein. — Elle donne lieu à la même remarque.

La morphine a la réputation de menacer les fonctions rénales et d'entraver, en général, les sécrétions.

L'oligurie et l'albuminurie observées chez les morphinomanes, l'anurie avec hyperémie considérable des reins constatée chez les chiens qui reçoivent les doses massives de morphine (Levinstein, Léopold Calvet), tels furent les premiers fondements de cette réputation que certains taxent de légende.

L'oligurie des morphinomanes, en effet, fut contestée, imputée à la diminution de la soif. L'albuminurie fut attribuée par Huchard non pas à une corruption des fonctions rénales, mais au trouble circulatoire résultant d'une congestion passive créée au niveau des reins par l'hypotension morphinique.

Quant aux documents expérimentaux précis concernant la diurèse chez l'animal, mis à part quelques faits incidemment rapportés par von Schrœder (1886), ils ne datent que de dix ans à peine. Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que la morphine entrave le débit urinaire soit au cours de la diurèse spontanée, soit au cours de la polyurie provoquée par ingestion d'eau (Stehle et Bourue, A.-R. Fee, Speranskaja-Stepanowa) ou par administration de diurétiques puriques ou mercuriels (Clerc, Paris, Macrez). Mais cette inhibition ne reste jamais que transitoire et se borne à retarder les polyuries provoquées sans les compromettre définitivement.

D'autre part, nous avons pu constater sur le lapin que des séries d'injections de morphine prolongées durant plusieurs semaines ne déterminent à la longue aucune altération appréciable du parenchyme rénal.

Pour les effets sur l'homme aux doses de la thérapeutique, les avis divergent. Certains auteurs ont observé, au cours d'épreuves de Volhard, que le débit urinaire se réduit manifestement, alors que le pouvoir de dilution et de concentration reste intact (Bahn, Iserbeck, Lindeman, 1930). A l'opposé, divers urologues américains n'ont constaté aucun trouble à l'élimination des colorants sous l'effet de la morphine (Haines et Milliken, 1925 ; Sisk et Beyer, 1928). Nous-même, en une étude systé-

matique du fonctionnement rénal, nous n'avons observé aucun déficit manifeste du pouvoir concentrateur ou des coefficients uréosécrétoires.

En résumé, l'entrave apportée par la morphine à la sécrétion rénale ne laisse aucun doute chez l'animal aux doses expérimentales ; elle apparaît beaucoup plus hypothétique chez l'homme aux doses thérapeutiques de 1 à 2 centigrammes par jour.

Indications et contre-indications générales de la morphine chez les cardiaques. — Les propriétés générales exposées ci-dessus n'apparaissent pas toutes également favorables à l'emploi de la morphine chez les cardiaques.

I. Ce qu'on a pu redouter de la morphine. — Les principaux griefs imputés au médicament sont la dépression cardiaque et l'inhibition rénale.

a. *Pour le cœur.* — A l'opposé de ceux qui, après Vibert, Hervouët, Gubler, reconnaissent à la morphine un utile pouvoir stimulant, certains praticiens ont accusé cet alcaloïde de déprimer dangereusement le cœur. Ils invoquent comme preuves démonstratives les cas, tels que ceux de Runeberg, Vibert, Huchard, où des cardiaques traités par la morphine sont morts quelques minutes ou quelques heures après une injection. « Les morts subites ne se comptent plus», écrivent Huchard et Ch. Fiessinger, et ils rapportent la triste fin de ce mitral asystolique qui, avec 1 centigramme, « s'endormit du coup pour vingt-quatre heures consécutives, ne se réveillant qu'une heure avant sa mort pour rappeler aux siens ses volontés dernières ».

De telles rencontres fâcheuses apparaissent inévitables pour un médicament institué le plus souvent aux heures critiques, chez des malades à toute extrémité. Déjà, dans son travail inaugural, Vibert avait pris soin de prévenir cette accusation en spécifiant que de tels accidents ne devaient pas être considérés autrement que comme des coïncidences malheureuses. En dépit de cet avis, à la suite de la mort de Charcot s'ouvrit une ère de prévention et de méfiance contre la morphine ; Ch. Fiessinger, par exemple, écrit, voyant recommander la dose de 1 centigramme chez les cardiaques : «Nous ne saurions trop protester contre semblable audace. »

Le débat a pu rester pendant du fait qu'il devait se juger sur des arguments cliniques seulement, soumis à l'appréciation des praticiens. Certes, l'effondrement tensionnel avec bradycardie produit par des doses intraveineuses massives, voisines de la dose mortelle, indique sans conteste une dépression cardio-vasculaire brutale. Mais, pour les doses faibles, l'expérimentation ne peut renseigner que sur le rythme, l'ampleur des pulsations, les fluctuations tensionnelles, tous éléments qui ne suffisent guère à rendre compte de l'énergie efficace des systoles.

De nos jours, où les injections hypodermiques et même intravasculaires ne sont plus suspectes en soi comme au temps de Huchard, on admet, à la suite de Vaquez, que, quand un cardiaque succombe après avoir reçu de la morphine, il meurt en dépit de la piqûre et non par sa faute.

Certains auteurs vont jusqu'à prétendre que la morphine, en ralentissant le rythme, en permettant un meilleur remplissage diastolique, renforce le cœur à la manière de la digitale (Gubler, Meyer). L'usage renouvelé de ce médicament a tout au moins remis en honneur l'opinion initiale que la morphine est capable d'améliorer, directement ou indirectement, la défaillance du cœur.

L'administration simultanée d'ouabaïne ou de camphre suffit amplement, semble-t-il, à corriger l'éventuel effet dépresseur de la morphine.

b. *Pour le rein.* — Aucun tort ne saurait être plus grave pour un médicament cardiaque que celui de compromettre le fonctionnement rénal ; en effet, ce fonctionnement est toujours plus ou moins précaire, sinon déjà entravé, du fait même du trouble circulatoire ; et chez les cardiaques la fonction rénale ne doit être compromise à aucun prix, car elle résume tous les espoirs de la thérapeutique.

Avant Huchard, les effets de la morphine sur le rein n'étaient pas comptés comme écueil à son emploi thérapeutique. Hervouët, en 1891, écrit : « Les bons résultats obtenus par divers auteurs dans l'urémie à forme dyspnéique montrent qu'il ne faut pas exagérer le danger de l'emploi de la morphine dans le mal de Bright. »

C'est Huchard qui, en 1895, a établi le dogme des méfaits rénaux de ce médicament qu'il déclare « inutile et dangereux » en cas d'œdème aigu du poumon. En réalité, l'inhibition du débit urinaire, manifeste dans les conditions expérimentales (1), n'apparaît guère évi-

(1) Certains sels nouveaux dus au professeur Ag. Régnier le phénylpropionate entre autres, ne semblent pas avoir

dente chez l'homme aux doses habituelles.

Bien plus, de l'avis de nombreux auteurs, la morphine, loin d'entraver la diurèse, peut dans certains cas seconder utilement l'action des tonicardiaques et contribuer à la débâcle urinaire soit en relevant l'énergie du myocarde (Hervouët), soit en régularisant la circulation rénale, soit en supprimant certaines influences inhibitrices telles que celles de la dyspnée et de l'activité corticale, caractéristique de l'état de veille (Hopmann).

Une étude systématique de la diurèse et de la dépuration rénale globale sous l'influence de la morphine nous a donné à constater que cette drogue ne réduit pas sensiblement la polyurie qu'on est en droit d'attendre des médicaments cardiaques et diurétiques usuels (digitaliques, strophantiques, puriques, mercuriels). A l'examen rigoureux des faits cliniques, rien ne laisse supposer que la morphine soit responsable de rétentions hydrochlorurées importantes, qu'elle élève régulièrement l'azotémie ou qu'elle contribue au déficit des fonctions rénales (pouvoir concentrateur, constante uréosécrétoire, élimination des colorants).

Ainsi est-il permis de conclure que, aux doses habituelles (1 à 2 centigrammes par jour), *la morphine peut être prescrite aux cardiaques, même hydropiques, oliguriques, albuminuriques ou azotémiques sans crainte d'accidents rénaux funestes imputables à cette thérapeutique.*

c. *Autres critiques.* — On a pu redouter, pour les cardiaques, le léger degré d'acidose que risque d'entretenir la morphine, d'autant plus que, comme l'a établi Dautrebande, la stase circulatoire contribue déjà à réduire l'alcalinité du plasma. Mais c'est précisément l'intérêt de la morphine, nous l'avons vu, que d'apaiser les réactions du centre respiratoire aux excitants acides ; l'objection soulevée laisse donc supposer, au contraire, que le médicament doit spécialement convenir à la dyspnée des cardiaques.

D'autre part, on a pu avancer que le traitement opiacé au cours d'affections douloureuses chroniques (tabes, rhumatismes chroniques), sans adoucir les misères des patients, les afflige trop souvent de la gêne supplémentaire du besoin morphinique, né de l'accoutumance (M. Renaud). Cet inconvénient apparaît en fait négligeable dans le cas des malaises et déséquilibres paroxystiques des cardiaques, même pour des cures prolongées sur plusieurs mois (cas de Gubler, Huchard, Laubry, Vasse).

II. Ce qu'on peut attendre de la morphine chez les cardiaques. — La nature de ses effets directs sur le cœur peut être discutée, nous l'avons vu ; mais, par l'apaisement qu'elle procure, la morphine est capable de produire chez les cardiaques des effets heureux qui dépassent le cadre du simple soulagement symptomatique.

Bickel, à propos de l'infarctus du myocarde, insiste sur le rôle considérable joué par la douleur dans la détermination du collapsus circulatoire, et il signale le résultat surprenant que produit sur l'état général le simple effacement de la souffrance.

De même pour la dyspnée : chez le lapin, Nakao a montré que la dyspnée, artificiellement provoquée, réduit la diurèse (sans doute en abaissant la concentration en oxygène du sang artériel).

Depuis longtemps, on a signalé (Starkenstein, 1851) l'augmentation du débit urinaire sous l'influence des hypnotiques : Hopmann, qui insiste sur cet effet en le rapprochant de la nycturie habituelle des cardiaques (bien que souvent la nuit réserve au contraire à ces malades les heures les plus agitées), l'attribue à l'état de sommeil lui-même, c'est-à-dire à l'exclusion du système cortical ; il pense que l'état de sommeil favorise la diurèse en supprimant les inhibitions entretenues à l'état de veille par l'activité corticale sur les centres hypothalamiques de la diurèse. (A cet égard, la morphine, hypnotique cortical, s'opposerait aux barbituriques qui diminuent, au contraire, l'excitabilité du mésocéphale.)

On peut étendre une telle interprétation à tous les centres nerveux mésencéphaliques que solidarisent, on le sait, d'étroites connexions. L'effet hypnotique dominant de la morphine, témoignant d'un pouvoir électif sur le centre diencéphalique de la veille (Salmon), permet de concevoir une action corollaire de l'alcaloïde sur les autres noyaux végétatifs, si nombreux du diencéphale : centres sympathiques réglant la pression sanguine, la vasoconstriction périphérique, la sudation, la thermogenèse, l'adrénalinémie...

Ces notions physiologiques s'accordent avec les vues pathogéniques modernes pour désigner

sur le rein des effets aussi accusés que ceux du chlorhydrate (Clerc, Paris Macrez).

l'opium comme le médicament rationnel de la plupart des accidents auxquels sont exposés les cardiaques : à l'occasion de faits d'hypertension volontaire (Abrami et Bernal), d'observations recueillies en Orient chez les Yoguis (Thérèse Brosse), on en vient de plus en plus à envisager le retentissement cardiovasculaire de l'activité consciente ; la séparation (traditionnelle depuis l'ancienne distinction des esprits vitaux et des esprits animaux) de l'écorce cérébrale et d'un système nerveux par définition autonome se trouve tempérée. Aussi bien cette notion était-elle profane depuis la nuit des temps que le système cardiovasculaire se montre plus que tout autre sensible aux chocs émotifs et aux vicissitudes psychiques. Pour calmer les désordres de cette nature, l'opium reste sans doute le meilleur médicament, et, parmi tous ses dérivés, la morphine.

Parmi tous les opiacés, en effet, la morphine n'est pas seule à se trouver indiquée chez les cardiaques. Dans certains cas, d'autres lui sont préférés avec avantage : extrait d'opium; composé synthétique (*pantopon* de Sahli) ; *dionine* (chlorhydrate d'éthyl-morphine) ; *codéine* (méthyl-morphine), moins active sur la dyspnée mais plus hypotensive, moins toxique, sans accoutumance ; *héroïne* (chlorhydrate de diacétyl-morphine), plus toxique mais plus active sur la douleur ; *eucodal* (chlorhydrate de dihydroxycodéinone), moins nauséeux, moins constipant ; *papavérine*, agissant non sur les centres nerveux, mais sur les fibres musculaires lisses.

La *morphine* reste le produit le plus souvent indiqué, en particulier pour les accès paroxystiques où dominent la dyspnée et l'angoisse. Aucune contre-indication spéciale ne commande de le ménager chez les cardiaques plus que chez les autres malades ; le seul incident à redouter, pour les sujets anormalement sensibles, est le vomissement ; on peut l'éviter en ne donnant pas d'emblée la dose complète (essayer d'abord un demi-centigramme), ou, mieux, en associant l'*atropine* (un quart de milligramme de sulfate).

Indications particulières dans les diverses affections cardiovasculaires. — Les acquisitions récentes ne font que confirmer les indications établies par Vaquez et ses élèves, et mises au point par Laubry et Esmein dans le travail déjà cité ; nous nous bornerons à résumer ici cet exposé parfait, sans trouver beaucoup à y ajouter,

1° Contre les *douleurs aiguës*, telles que celle des péricardites, l'emploi de la morphine s'indique de lui-même.

Pour les *anévrysmes* érodants, la médiastinite des *aortites syphilitiques*, la morphine reste d'un précieux secours du fait que le traitement spécifique, souvent plus efficace sur la douleur elle-même, ne peut être mis en œuvre qu'avec une extrême prudence. Ici, les potions ont l'avantage, sur la voie hypodermique, de permettre une absorption plus fractionnée, donc moins discontinue, du médicament.

Dans l'*artérite oblitérante* des membres, il convient sans doute de se montrer plus réservé ; et si, après avoir essayé l'acétylcholine et les antispasmodiques, les agents physiques, les interventions sur le sympathique, on en vient aux opiacés, on préfère généralement la papavérine.

2° L'*angine de poitrine*, quelle qu'en soit l'origine, constitue l'indication majeure de la morphine. Ce calmant n'étant pas laissé en principe à la disposition du malade, il se trouve réservé aux accès qui résistent au nitrite d'amyle, c'est-à-dire, en fait, aux états de mal angineux. Dans ces cas, la dose habituelle de 1 centigramme en injection hypodermique peut être répétée une ou deux fois, ou plus, à une demi-heure ou une heure d'intervalle : « Tant il est vrai que la douleur est le meilleur contre-poison de l'opium », dit Huchard.

Certains auteurs associent à la morphine l'atropine ou la scopolamine ; d'autres emploient plus volontiers l'héroïne, le pantopon ou l'eucodal.

La douleur de l'*infarctus du myocarde*, à sa période d'installation, se distingue de celle de l'angine ordinaire par le piètre effet des nitrites. La morphine s'impose, encore que des auteurs allemands l'aient accusée de rétrécir les coronaires. Bickel écrit, en 1933 : « Sans souci de l'état de shock dans lequel se trouve le malade, nous en donnons d'emblée 2 centigrammes en injection hypodermique. Il nous est arrivé, dans des cas particulièrement rebelles, d'injecter la morphine directement dans les veines, à une dose ne dépassant alors pas 1 centigramme. » On associe utilement de petites doses d'atropine et aussi de papavérine, en raison de son effet dilatateur sur les coronaires (Pal, Rossler). Dans les premières heures, le traitement opiacé reste suffisant ; loin d'aggraver l'état de choc et de collapsus cardiovasculaire,

il l'atténue le plus souvent, utilement associé alors au camphre, à la coramine, à l'adrénaline (Levine, Clerc et Donzelot).

3° L'*œdème aigu du poumon* a été le principal terrain de controverse au sujet de l'emploi de la morphine chez les cardiaques. Depuis Vaquez, le traitement incontesté de ce déséquilibre vasomoteur soudain se résume dans les trois mots : saignée, ouabaïne, morphine. On ne discute plus que sur la part et le rang à donner à chacune de ces prescriptions : Vaquez préconise la morphine aussitôt après la saignée en même temps que la première injection d'ouabaïne.

Il semble bien que la morphine, à elle seule, soit capable de prévenir ou même d'enrayer certains accès (Laubry). Au reste, elle s'oppose à l'œdème aigu adrénalinique expérimental (Frugoni) et, depuis bientôt un siècle (Vibert), elle reste le remède accoutumé contre l'œdème *ex vacuo* des thoracentèses.

Dans tous les accidents de l'*insuffisance ventriculaire gauche*, l'indication est aussi précise et tout spécialement dans les accès dyspnéiques, dans l'asthme cardiaque, dont le mécanisme réflexe intime apparaît de moins en moins distinct de celui de l'asthme vrai. Sans doute, dans ces cas, l'action du médicament n'est pas seulement symptomatique. Mais le soulagement factice qu'il procure ne doit pas faire oublier que le traitement majeur des accidents de défaillance cardiaque est l'ouabaïne, qui souvent se montre supérieure aux hypnotiques pour assurer alors le repos nocturne (Lutembacher).

Dans toutes les *insuffisances aiguës*, aussi bien du cœur droit que du cœur gauche, et en particulier dans les *accidents gravidocardiaques*, Vaquez recommande d'adjoindre l'injection sous-cutanée de 1 centigramme de morphine au traitement de première urgence, composé de la saignée et de l'ouabaïne.

La *défaillance cardiaque des basedowiens*, asystolie dont le propre est de résister aux tonicardiaques et de ne céder qu'au traitement de l'hyperthyroïdie elle-même, constitue l'une des plus belles indications de la morphine, presque indispensable alors pour mettre en œuvre la thérapeutique étiologique.

4° Pour l'*insuffisance cardiaque chronique*, celle des mitraux par exemple, l'usage de l'opium s'est heurté à plus de méfiance que pour les accidents paroxystiques, car un péril vital moins immédiat n'autorise pas à encourir les mêmes risques; de plus, on est conduit, dans ce cas, à instituer des cures continues prolongées, comportant donc des inconvénients accumulés, et ceci pour un bénéfice qui apparaît purement symptomatique. En fait, depuis longtemps, à la suite de Vibert, Gubler, Hervouët, Traube, les praticiens ont reconnu à l'usage que les risques restent minimes et que le bénéfice dépasse le soulagement symptomatique. Là où l'ouabaïne et la digitale viennent à échouer, la morphine, « ultime ressource », peut dans certains cas leur permettre à nouveau de relever l'énergie cardiaque et contribue à rétablir la diurèse; et, « quel que soit le mode secret de son action, elle donne au malade une survie qui n'est pas négligeable » (Vaquez). Parfois même on assiste à une véritable résurrection (Gubler).

On ne craint plus aujourd'hui de dépasser les quelques milligrammes prescrits au maximum par Ch. Fiessinger.

La question reste discutée de savoir si la morphine est également opportune dans tous les modes de décompensation. Huchard la proscrivait chez les cardiaques en état de stase circulatoire avec congestion passive (les mitraux), la réservant pour les cas d'anémie cérébrale (les aortiques). Cette distinction n'est pas maintenue (Gubler, Hervouët). D'autre part, les effets généraux ne semblent pas liés au soulagement de la plus ou moins grande dyspnée ou de l'agitation motrice (Hopmann).

Aucune contre-indication précise ne se dégage de l'allure de la défaillance cardiaque, pas plus que de l'hydropisie, de l'albuminurie, de l'azotémie ou du déficit rénal.

5° Dans les *troubles du rythme*, la morphine ne trouve que des indications limitées, telles que les formes angineuses de la tachycardie paroxystique. En revanche, elle est d'un secours précieux et presque indispensable dans ces épisodes de *tachyarythmie avec embolies* subintrantes qui surviennent chez certains mitraux décompensés dont la fièvre discrète donne à soupçonner une endocardite subaiguë; l'opium, l'un des meilleurs remèdes connus contre l'hémoptysie, peut atténuer les accidents syncopaux et tous les fâcheux réflexes dont les travaux de Bardin ont récemment montré le rôle prépondérant dans l'embolie pulmonaire ; il permet surtout d'apaiser le cœur en désordre,

en ces jours où l'usage des tonicardiaques semble intempestif.

6° Pour l'*hypertension artérielle*, on a pu signaler que la morphine, de même que la codéine, se montre capable, dans certains cas, de réduire de 1 ou 2 centimètres de mercure les chiffres de pression sanguine (Bonjour). En fait, les opiacés semblent surtout utiles au cours des *poussées hypertensives* soudaines de l'éclampsie, du saturnisme ou de l'hypertension permanente, accès contre lesquels on se trouve assez désarmé du fait des accidents réactionnels que peuvent provoquer la saignée et les hypotenseurs brutaux. De même pour l'amaurose, l'aphasie éphémère et toutes les « éclipses cérébrales » qui forment cortège à ces accès. Mais pour de telles crises vasculaires, plutôt qu'à la morphine on a recours, depuis les travaux de Pal, à la papavérine (sous forme de chlorhydrate, par exemple en comprimés de 0, 05, à une dose quotidienne de 0, 25 au moins, selon Frigyer).

***

En conclusion, il n'est guère de contre-indications à prodiguer aux cardiaques le soulagement que peut leur apporter la morphine. Le traitement opiacé ne comporte, tant pour le cœur que pour le rein, que des risques minimes. Il ne mérite donc pas d'être réservé seulement aux cas désespérés, voués à l'euthanasie, à ces malheureux malades, évoqués par Huchard, « qui, lorsqu'ils ont cessé de vivre, n'ont en réalité que fini de mourir ».

D'autant plus que la morphine, en calmant la douleur, la dyspnée ou l'insomnie, en réfrénant les centres nerveux, produit dans nombre de cas une amélioration qui n'est pas seulement symptomatique. Ainsi se révèle-t-elle, chez les cardiaques, « souvent utile, parfois indispensable » (Donzelot).

Bibliographie.

BAHN, ISERBECK et LINDEMANN, Morphine et diurèse (*Klinische Wochenschrift*, 1930, 11 janvier, p. 73).

BICKEL, Le traitement de l'infarctus du myocarde (*Paris médical*, 1933, n° 18, 6 mai, p. 388).

BONJOUR, La codéine et la morphine au point de vue hypotenseur (*Presse médicale*, 1926, 13 octobre, n° 82, p. 1283).

CLERC, PARIS, MACREZ, Action de certains sels de morphine (chlorhydrate, phényl propionate) sur le volume du rein et sur la diurèse (*C. R. Société de biologie*. CXXIV, p. 714, 27 février 1937).

CLIFFORD-ALLBUTT, De l'usage de la morphine par voie sous-cutanée dans les affections de cœur et des grands vaisseaux (*The Practitionner*, 1869, t. III, pp. 342 à 346).

DESCHAMPS (PIERRE-NOËL), Psychisme et physiopathologie cardiovasculaire (*La Pratique médicale française*, février 1937, p. 51).

FIESSINGER (CHARLES), Les petites doses médicamenteuses en thérapeutique cardiaque (*Journal des praticiens*, 1912, 23 octobre, n° 42 *bis*, p. 681).

GRUBER et ROBINSON, Étude de l'influence de la morphine, papavérine et la quinidine sur le cœur (*The journal of Pharmacology and experimental therapeutics*, vol. XXXVII, 1929, pp. 429 à 449).

GUBLER, Des indications comparées de la morphine et de la digitale dans le cours des affections organiques du cœur (*Journal de thérapeutique*, 1877-1878 ; n°s 10 et suivants, pp. 361, 810, 887).

GUINARD, La morphine et l'apomorphine (*Étude expérimentale de pharmacodynamie comparée*, 1898, 1 vol. 728 pages).

HAINES et MILLIKEN, Fonction rénale. Résultats expérimentaux sur l'action de la morphine et de l'atropine (*J. A. M. A.*, 1925, vol. LXXXV, n° 24, p. 1853).

HERVOUËT (PRUDENT-RENÉ), De l'emploi de la morphine dans les maladies du cœur (*Thèse Paris*, 1891, t. XII, n° 31).

HOPMANN, Étude de la diurèse produite par la morphine et autres médicaments soporifiques dans les maladies de l'appareil circulatoire (*Zeitschrift für Klinische Medizin*, vol. CVII, 1928, pp. 582 à 605).

HUCHARD, De la guérison rapide des accès d'asthme par l'emploi des injections hypodermiques de morphine et de l'emploi eupnéique de l'opium (*Journal de thérapeutique de Gubler*, 1876, et *Union médicale*, 1878, t. XXVI, pp. 122 à 133).

HUCHARD, L'albuminurie des morphinomanes et l'action de la morphine sur la tension artérielle (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1890, 9 mai. *Bulletin*, p. 397).

HUCHARD, L'œdème aigu du poumon et son traitement (*Revue internationale de médecine et de chirurgie*, novembre 1895).

HUCHARD et FIESSINGER (CH.), La thérapeutique en vingt médicaments (*Maloine*, 1921).

LAUBRY et ESMEIN, La médication opiacée dans les affections cardiovasculaires (*Paris médical*, 1918, t. XXIX, n° 42, p. 296).

MACREZ, Étude des effets de la morphine sur la diurèse et sur la dépuration rénale, en particulier chez les cardiaques (*Thèse Paris*, 1937, Arnette).

SALMON, Le rôle des corrélations cortico-diencéphaliques dans la régulation de la veille et du sommeil (*Presse médicale*, 3 avril, 1937, n° 27, p. 509).

SAVY, *Traité de Thérapeutique clinique*, Masson, 1936.

SISK (IRA.-R.) et BEYER (WILLIAM-S.), L'influence de la morphine sur le rein normal et pathologique (*J. A. M. A.*, 1928, 30 juin, vol. XC, fasc. 2, p. 2082).

SPERANSKAJA-STEPANOWA, Action de la morphine sur le fonctionnement rénal (*Zeitschrift für die*

Gesamte experimentelle Medizin, 1933, vol. LXXXVIII, pp. 642 à 649).

STEHLE et BOURNE, Effets de la morphine et autres produits sur la fonction rénale (*Archiv. of. Inter. Méd.*, 1928, vol. XLII, pp. 248 à 256).

VAQUEZ, Médicaments et médications cardiaques (1 vol., *Baillière*, 1925).

VASSE, Contribution à l'emploi de la morphine dans certaines affections cardiaques (*Thèse Paris*, 1930).

VIBERT, Études pratiques sur les injections sous-cutanées de morphine (*Journal de thérapeutique*, 1875, 25 février, nos 4 et suivants ; pp. 129, 214, 453, 77, 625, 752, 787).

UN BEAU RÉSULTAT DU TRAITEMENT DES HÉMORROÏDES PAR LA DIATHERMO-COAGULATION

PAR

le Dr H. BORDIER
de Lyon).

Pour mettre en évidence, une fois de plus, l'efficacité du traitement des hémorroïdes procidentes par la diathermo-coagulation, je crois intéressant de faire connaître l'observation, écrite de sa main, d'un de nos confrères, atteint depuis longtemps d'hémorroïdes.

Docteur M. C..., quarante-sept ans. — Première atteinte d'hémorroïdes, il y a vingt-sept ans. Rémissions et procidences irrégulières pendant quelques années.

Il y a quinze ans, commence à se développer, très progressivement, toute une couronne de bourrelets hémorroïdaux. Leur volume n'a jamais dépassé celui d'un chapelet de noisettes. La douleur a toujours — ou à peu près — été supportable ; les hémorragies, très irrégulières en fréquence et en abondance. Mais la gêne amenée par la procidence est constante, ainsi que l'obsession de la réduction, qu'il faut pratiquer *dix ou vingt fois par jour*, quelles que soient les obligations sociales. La tumeur se produit souvent dès le matin, en tout cas, au moindre effort, à la première station debout, après la selle qui est retardée le plus possible. Mais la rectite amène une diarrhée à peu près constante, sans parler d'une insupportable sécrétion.

Émettre un gaz nécessite un prudent calcul ! Uriner exige une contention manuelle des hémorroïdes, et oblige, dans les urinoirs, à ces longues stations que les traités de médecine légale signalent au chapitre des attentats à la pudeur ! Une marche un peu longue est impossible sans hémorragie.

Le taxis est toujours douloureux, souvent très difficile, surtout après la défécation.

A toutes ces obsessions s'ajoute celle, dégoûtante, de ne pouvoir jamais avoir de linge propre.

Il y a six ans, une thrombose très douloureuse d'un paquet étranglé nécessite quatre à cinq jours de repos au lit et ne disparaît que longtemps après.

Plus tard, un condylome de la marge, puis une papillite pédiculée de 3 ou 4 centimètres de long, nécessitent deux petites interventions.

L'aggravation constante de tous ces facteurs d'une obsédante gêne me fait étudier de très près les divers procédés de cure radicale. Celui du professeur Bordier me paraît, de beaucoup, le plus séduisant.

Le 3 juin 1937, par ses soins, diathermo-coagulation de tous les paquets du secteur gauche après anesthésie locale à la percaïne Ciba. La douleur est nulle pour l'un d'eux, assez douloureuse pour d'autres pour nécessiter une deuxième injection de percaïne. Mais la douleur cesse dès que cesse le passage du courant. Je me relève sans le moindre malaise, descends deux étages et pars à pied, à petits pas, un peu anxieux, mais sans douleur. Je me repose à l'hôtel jusqu'à six heures. Nouvelle promenade à pied, un kilomètre environ. Un abondant suintement séro-sanguinolent m'oblige à me garnir. Je réduis facilement un gros œdème de la région. Pas de douleur. Le soir, pourtant, je mets un suppositoire de morphine et stovaïne pour combattre un spasme du sphincter.

Je continue toutes mes occupations habituelles. La lymphorrée persiste quatre à cinq jours. Le secteur coagulé reste complètement indolore et silencieux, pendant que le secteur droit présente une turgescence à peu près constante, difficilement réductible.

Deuxième intervention le 24 juin. Comme la première fois, la coagulation diathermique est tout à fait indolore, grâce à l'anesthésie à

la percaïne. Je pars très fringant, à pied, et ce jour-là — ce n'est pas ce que j'ai fait de mieux — je fais 5 à 6 kilomètres à pied, avec seulement trois heures de repos allongé. Aussi, l'œdème ne se réduit pas. La lymphorrée est abondante.

Les jours suivants, j'ai mené une vie normale, marchant seulement le moins possible. Aucune douleur, seulement une gêne du fait d'un bourrelet dur à la marge de l'anus. Je m'aperçois, au bout de huit jours, qu'il est provoqué par une petite plaque de sphacèle superficiel de la muqueuse, grande comme un sou en nickel, et qui suppure légèrement. Mais tout rentre progressivement dans l'ordre, avec de seules applications de tulle gras et de fréquents savonnages.

Dix-sept à dix-huit jours après la deuxième intervention, je suis arrivé à la guérison *absolue, parfaite, inespérée.*

J'ai, de nouveau, l'« anus de poupon » que m'avait promis le professeur Bordier.

C'est un incomparable soulagement d'avoir vu disparaître, grâce à son élégante méthode — *et sans avoir interrompu ma vie* — une odieuse et pénible infirmité.

J'ajouterai que la technique employée pour le traitement de ce malade se trouve décrite dans mon livre *Diathermie et Diathermothérapie à ondes longues et moyennes*, 7e édition, 1937 (Paris, J.-B. Baillière et fils). Je crois inutile d'y revenir ici.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Études sur les splénopathies.

Voici six ans environ qu'a été organisée, aux États-Unis, à la clinique Vanderbilt et à l'Hôpital presbytérien, une clinique de la rate où les splénopathies sont étudiées par un groupe de médecins, de chirurgiens et d'anatomopathologistes travaillant en étroite collaboration. Quelques résultats de leur activité sont condensés en quatre articles du *Journ. of the Americ. Med. Assoc.* (28 novembre 1936).

Dans un article introductif, A.-O. WHIPPLE présente la statistique d'ensemble des cas observés. Sur un total de 200 malades, il compte 47 maladies de Banti, 43 purpuras, 46 ictères hémolytiques, 24 splénomégalies inclassées, 4 anémies à cellules falciformes, 4 syphilis, 4 maladies de Gaucher, 4 polyglobulies, 2 splénomégalies avec colite, 13 schistosomiases, 3 anémies de Cooley, 1 anémie ostéosclérotique, 1 lymphosarcome, 1 anémie hypochromique, 3 splénomégalies hodgkiniennes. Il signale que des recherches sont en cours sur la schistosomiase expérimentale.

W.-P. THOMPSON a observé 45 cas d'*ictère hémolytique.* Il les divise en deux groupes : ictères hémolytiques typiques et anémies hémolytiques atypiques. Le premier groupe comprend 30 malades dont 18 ont été splénectomisés, le second 11 malades dont 4 ont été splénectomisés. L'ictère hémolytique typique est une affection bien définie, à évolution toujours la même, bénigne, de longue durée, et dont le diagnostic peut être fait avec certitude ; dans tous les cas, le sang périphérique contient des microcytes. Par contre, les anémies hémolytiques atypiques constituent un groupe hétérogène dont le seul lien est l'exagération de la destruction sanguine. Les symptômes de l'ictère hémolytique typique sont guéris rapidement, complètement et définitivement par la splénectomie. Les anémies hémolytiques atypiques ne bénéficient pas de cette thérapeutique.

D.-N. BROWN et R.-H. EGERTON ELLIOTT étudient les résultats de la *splénectomie dans le purpura thrombocytopénique.* Ils rapportent à cet effet les observations de 21 malades dont 10 ont été splénectomisés. Ces malades ont été suivis pendant une période moyenne de cinq ans et demi, allant de onze mois à onze ans. Ils appartiennent tous au groupe des purpuras dits idiopathiques ou essentiels ; tous les cas dans lesquels une origine infectieuse aurait pu être invoquée ont été écartés. Parmi les malades opérés, 4 ont été complètement guéris, 4 ont été considérablement améliorés, 1 amélioré, aucun non amélioré, 1 est mort. Parmi les malades non opérés, 3 sont complètement guéris, aucun ne rentre dans la catégorie des malades considérablement améliorés, 2 sont améliorés, 5 ne sont pas améliorés et 1 est mort. Le décès mentionné dans le premier groupe est survenu dix-huit mois après l'intervention, qui ne peut donc pas être incriminée. Cette statistique montre donc une amélioration importante dans 80 p. 100 des cas opérés et dans 27,2 p. 100 seulement des cas témoins ; elle est, disent les auteurs, démonstrative de l'heureuse

action de la splénectomie dans le purpura thrombocytopénique.

L.-M. ROUSSELOT étudie *le rôle de l'hypertension portale dans le syndrome de Banti*. Il a observé 31 cas de syndrome de Banti, et tous ces cas ont été opérés. Ces cas comprenaient des enfants et des adultes et des malades des deux sexes ; le facteur héréditaire ne semble jouer aucun rôle, non plus que le facteur racial. Aucun antécédent ne permettait d'expliquer l'affection, sauf dans 3 cas : 2 cas de schistosomiase et 1 cas de pseudokyste du pancréas post-traumatique. Le début de l'affection est insidieux, par une fatigue progressive, une augmentation progressive du volume de l'abdomen ; mais dans un tiers des cas ces signes passent inaperçus, et c'est une hématémèse brutale qui est le symptôme d'alarme. Les douleurs existaient dans 42 p. 100 des cas ; les troubles digestifs sont fréquents ; les épistaxis sont notées dans 5 cas ; l'incontinence d'urine a été observée à titre exceptionnel ; les symptômes cardiaques sont exceptionnels. La symptomatologie ne permet pas de présumer de l'importance des lésions.

La majorité des examens de laboratoire sont restés négatifs, et la syphilis n'a été retrouvée que dans un cas. La bilirubinémie n'était augmentée qu'en cas d'importantes lésions du foie. La formule hématologique montrait une anémie normoblastique, du type hypochrome, de la leucopénie, et parfois de la thrombocytopénie. Le degré de l'anémie ne semble pas en rapport avec la gravité des lésions. La thrombocytopénie a été observée dans 40 p. 100 des cas.

Au point de vue anatomique, l'auteur a toujours été frappé par l'importance des lésions de la veine porte et de la veine splénique, toujours plus ou moins dilatées et tortueuses. Ces dilatations veineuses ont été observées dans le groupe des cirrhoses, sont constantes dans les cas avec schistosomiases et chez les malades atteints de thrombose de la veine splénique, ainsi que dans les 15 cas de splénomégalie dans lesquelles aucun facteur obstructif ne put être mis en évidence. L'auteur souligne l'intérêt de ce contraste entre une hypertension portale et l'absence de toute obstruction sans en pouvoir donner l'explication.

La rate elle-même, toujours volumineuse, était dure, fibreuse, avec une capsule épaissie, de couleur rouge grisâtre à la coupe ; les follicules de Malpighi sont diminués en nombre, et les travées épaissies contiennent des veines dilatées. Histologiquement, l'auteur constate une diminution des éléments cellulaires et une fibrose capsulaire, trabéculaire et interstitielle. Les corpuscules de Malpighi sont d'autant plus diminués que l'affection est plus ancienne. Pour ce qui est de l'histogenèse, l'auteur serait partisan de la théorie de l'obstruction veineuse soutenue par Eppinger, à laquelle s'oppose la théorie toxi-infectieuse soutenue d'abord par Banti et reprise récemment par Messimy ; ce dernier réserve le caractère de rate de stase à la rate cirrhotique et lui oppose la rate de la maladie de Banti, dans laquelle la fibrose est périartérielle et de nature inflammatoire. Mais l'auteur reconnaît que, dans la moitié de ses observations, aucun mécanisme obstructif ne pouvait être prouvé et qu'il n'existait pas trace de cirrhose ; seuls les 16 cas restants comprenant 9 cas de cirrhose de Laennec, 2 cas de cirrhose inclassable, 2 cas de schistosomiase, 2 cas de thrombose splénique et 1 cas de transformation caverneuse de la veine porte pouvaient permettre d'invoquer un facteur obstructif. Ce facteur obstructif est particulièrement net dans la schistosomiase, où il est dû aux œufs de parasite.

Les résultats de la splénectomie ont été assez différents suivant les formes. Dans les 9 cas de cirrhose, du type Laennec, la mortalité opératoire fut de 22 p. 100 (soit 2 morts) ; 5 malades moururent au bout de trois mois à treize ans ; néanmoins, 66 p. 100 de ces malades survivaient de deux à treize ans après l'intervention. Par contre, tous les malades atteints de cirrhose inclassable, de thrombose de la veine splénique ou de schistosomiase ont parfaitement guéri. Le malade atteint de transformation caverneuse de la veine porte est mort d'une hématémèse foudroyante. Sur les 15 malades sans facteur obstructif, l'auteur compte 13 p. 100 de mortalité immédiate, 20 p. 100 de mortalité tardive et 66 p. 100 de guérisons. La gravité des hématémèses semble à l'auteur le facteur le plus important du pronostic. Il pense qu'on a exagéré l'importance du facteur thrombocythémique. Dans l'ensemble, les résultats de la splénectomie sont excellents, sauf dans les cas où la cirrhose du foie est déjà constituée ; d'importantes lésions hépatiques constituent une contre-indication.

JEAN LEREBOULLET.

Le traitement des hernies par injections.

Le traitement préconisé par IG. CHARVEZ (*Rev. mex. de Cir. Gin. y Cancer*, 5, 2, 79, février 1937), n'est possible qu'autant que la hernie est réductible et peut être maintenue réduite par un moyen approprié. La préparation utilisée est un complexe d'essences diverses, dont l'auteur donne la formule. Les résultats seraient excellents et auraient sur l'intervention chirurgicale l'avantage d'être rapidement obtenus.

M. DÉROT.

Syndrome d'Ayerza.

Pour J.-M. DE BETTENCOURT (*A Medicina contemporanea*, 55, 13, 173, 28 mars 1937), ce syndrome évolue en trois périodes :

La première période, ou période bronchique, est marquée par une bronchite chronique avec ou sans bronchectasie et avec ou sans sclérose péri-bronchique.

La deuxième période, ou période broncho-pulmonaire, est marquée par une toux rebelle qui altère l'élasticité pulmonaire et provoque de l'emphysème avec sclérose pulmonaire. Ces phénomènes ont pour conséquences cliniques successives : *a*. l'hypertension de la petite circulation avec hémoptysies et accentuation du deuxième bruit pulmonaire ; *b*. la sclérose de l'artère pulmonaire ; *c*. l'hypertrophie du cœur droit qui entraîne une accentuation de l'onde P et une déviation de l'axe électrique vers la droite.

Sur le plan physiopathologique, il y a, à cette période : généralement une diminution de la ventilation pulmonaire, une hypoventilation alvéolaire en-

traînant une augmentation de la tension d'acide carbonique alvéolaire et, par voie de conséquence, une hypercapnée et une anoxémie.

Au point de vue biologique, il y a hypo-excitabilité des centres respiratoires, élévation de la réserve alcaline et acidose gazeuse, défaut d'oxygénation, appauvrissement en oxyhémoglobine et cyanose. On note encore : une augmentation de la viscosité, de la macroglobulie avec polyglobulie, et, dans l'ordre nerveux, une certaine torpeur avec obnubilation intellectuelle. La pression veineuse est abaissée. Il y a hyperlactacidogenèse de base et d'effort.

La troisième période, ou période cardiaque, est marquée par le fléchissement passif du myocarde. La dyspnée devient permanente. La cyanose s'accentue. On note un bruit de galop droit avec insuffisance pulmonaire et parfois tricuspidienne. Il existe des œdèmes, de la stase hépatique et rénale ; bref, tout le tableau de l'asystolie avec cyanose intense.

M. DÉROT.

Contribution à l'étude de la myélose globale aplastique (panmyélophtisie).

IS. NATIN et C. DA RIN (*Semana Medica*, an 44, nº 14, p. 973, 8 avril 1937) apportent trois observations à propos desquelles ils font une étude d'ensemble de l'affection et de ses rapports nosologiques.

Avec di Guglielmo, les auteurs classent les myéloses de la manière suivante :

Myéloses	Partielle	Hyperplastique	Érythrémique. Leucémique. Hématoblastique.
		Hypoplastique et aplastique	Érythropénique. Leucopénique. Thrombopénique.
	Mixte	Hyperplastique	Érythroleucémique. Leucoérythrémique. Leucohématoblastique.
		Hypoplastique et aplastique	Érythroleucopénique. Érythrohématoblastopénique. Leucohématoblastopénique.
	Globale	Hyperplastique	Érythroleucohématoblastique.
		Hypoplastique et aplastique	Érythroleucohématoblastopénique.

La myélose érythroleucohématoblastopénique se caractérise par des signes bucco-pharyngés, des altérations sanguines et des signes généraux. Les ulcérations bucco-pharyngées rappellent la diphtérie, mais en diffèrent par le fait que les adénopathies sont proportionnellement moins développées. Au point de vue sanguin, il y a anémie avec polychromatophilie discrète et rares hématies à granulations basophiles. Les leucocytes sont abaissés, avec abaissement plus marqué des neutrophiles.

La thrombopénie s'accompagne d'allongement du temps de saignement. La diminution des 3 éléments est proportionnelle.

A ces signes s'ajoutent des symptômes toxi-infectieux de l'anorexie, de l'asthénie, des troubles psychiques.

Cette affection est, au point de vue anatomique, caractérisée par une atrophie du parenchyme myéloïde. La moelle est en règle jaune et graisseuse. Parfois existent des noyaux de cellules mononucléées dont l'origine lymphocytaire ou réticulo-endothéliale est discutée. Dans certains cas, on trouve des foyers médullaires où apparaissent des myélocytes, des érythroblastes et des mégacaryocytes, alors que les autres organes hématopoiétiques sont le siège d'une réaction réticulo-endothéliale. Cette réaction anatomique rend compte des cas où la myélose aplastique évolue vers la leucémie. Dans un cas, en effet, les auteurs ont noté, au moment de l'agonie, une véritable transformation leucémique. La plus ou moins grande activité de ces foyers pendant la vie rend compte des formes pseudo-aplastiques. Quant à la transformation lymphoblastique notée par Colarizi, elle serait due à une réaction réticulo-endothéliale.

La pathogénie de la myélose est inconnue. Même quand un facteur infectieux ou toxique est trouvé, une méiopragie médullaire est probable.

M. DÉROT.

L'action hypoglycémiante de l'extrait de ganglions lymphatiques.

L'extrait qu'ont essayé W. BERARDINELLI et N. BITTENCOURT (*Constituicão, Endocrinologia, Metabolismo*, 1936, vol. I, fasc. V, p. 265) a été préparé par Pio Marfori. C'est un extrait aqueux qui, sous le nom de lymphogangline, a été étudié par Novoâ-Santos, Rossi Mazarella, Ausanna, Giuli, Chistoric. Cette préparation aurait des propriétés inverses de celles de l'adrénaline. Elle provoque, chez les sujets normaux, une chute immédiate de la glycémie ; elle a, chez les diabétiques, un effet diphasique d'abord hyperglycémiant, ensuite hypoglycémiant. La parenté de cet extrait avec les insulinoïdes et la tissuline d'Aubertin est envisagée. Berardinelli et Bittencourt émettent l'hypothèse que la lymphogangline est une substance complémentaire de l'insuline, au même titre que la glycokinase de Collip et que la vitamine B. D'ailleurs, vitamine B et glycokinase sont peut-être la même substance.

M. DÉROT.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LA NEUROLOGIE EN 1937

PAR MM.

A. BAUDOUIN et H. SCHAEFFER

Conformément à notre habitude, nous ouvrirons cette revue par le rappel des principales manifestations neurologiques de l'année. Et d'abord, la XVI[e] Réunion neurologique internationale a connu son habituel succès. En raison de l'Exposition universelle, on avait cherché à lui donner cette année un peu plus de solennité que de coutume et elle s'est déroulée du 8 au 10 juillet 1937, à la Faculté de médecine et à la Salpêtrière, devant un nombreux auditoire de neurologistes français et étrangers. Le sujet mis à l'ordre du jour était « La douleur en neurologie ». Il a été traité dans neuf rapports qui ont envisagé les divers aspects de cette vaste question. Comme des résumés détaillés de ces rapports paraîtront dans *Paris médical* sous la signature de M. Jean Lereboullet, nous n'en parlerons pas davantage ici.

Le Congrès des aliénistes et neurologistes des pays de langue française a, lui aussi, été très suivi : il s'est tenu à Nancy du 30 juin au 5 juillet 1937. Le rapport de neurologie, le seul dont nous ayons à nous occuper, était confié à M. Noël Péron et avait trait aux « atrophies cérébelleuses primitives ». C'est une des questions les plus obscures et les plus embrouillées de la pathologie cérébelleuse : l'auteur lui consacre un bon travail anatomique et clinique. Il insiste sur une donnée importante et encore discutée de physiologie cérébelleuse, qui est étayée par l'étude de ces atrophies : c'est la dualité cérébelleuse en paléo-cervelet (vermis), organe de l'équilibre statique et en néo-cervelet (lobes latéraux), qui sert à la régulation des mouvements volontaires. Cette conception fut appuyée par M. Garcin au cours de la discussion qui suivit le rapport de M. Péron.

C'est à Genève que s'est tenu, du 14 au 16 mai 1937, le X[e] Congrès des sociétés d'oto-neuro-ophtalmologie. Il n'a pas craint d'aborder le problème des voies vestibulaires centrales et de leurs perturbations. M. Van Gehuchten, de Louvain, a exposé la question anatomique dans un rapport remarquable par sa documentation et sa clarté ; il n'a pas cherché à dissimuler les profondes lacunes de nos connaissances sur ce sujet. M. Barré, l'animateur infatigable des Sociétés et des Congrès d'oto-neuro-ophtalmologie, s'était chargé de la partie clinique. L'exploration des voies vestibulaires est, depuis bien des années, au premier plan de ses recherches, et il est un des maîtres incontestés de la labyrinthologie Il fallait toute sa compétence pour aborder semblable question où les opinions contradictoires s'affrontent à chaque pas. L'étude attentive de son travail, qui comporte une partie analytique et une partie synthétique, est indispensable à quiconque s'attaque à ces problèmes difficiles.

Nous signalerons enfin qu'une réunion préparatoire vient de se tenir à Copenhague, pour la désignation des sujets à mettre à l'ordre du jour du III[e] Congrès international de neurologie qui doit se réunir en 1939, dans les pays scandinaves. MM. Guillain et Crouzon représentaient la France à cette réunion et les sujets suivants ont été choisis :

1° Les maladies héréditaires et familiales du système nerveux. Directeur : M. Guillain, de Paris ;

2° Système nerveux et avitaminoses. Directeur : M. Monrad Krohn, d'Oslo ;

3° Système nerveux végétatif et endocrinologie. Directeurs : M. Pette, de Hambourg, et M. L. van Bogaert, d'Anvers.

Pour la rédaction de la *Revue annuelle*, nous nous sommes arrêtés aux questions suivantes :

1° L'exophtalmie unilatérale en neurologie ;

2° Les lipoïdoses en neurologie ;

3° Polynévrites et avitaminoses ;

4° Les paralysies oculaires périodiques.

L'exophtalmie unilatérale en neurologie.

L'attention a été attirée sur l'intérêt de l'exophtalmie unilatérale au Congrès d'oto-neuro-ophtalmologie belge de 1936, où ce sujet a été très complètement étudié dans les deux remarquables rapports des D[rs] Jacques Ley et Louis de Walsche, auxquels nous ferons de larges emprunts (1).

L'existence d'une exophtalmie unilatérale peut le plus souvent, par comparaison, se reconnaître à l'œil nu. On peut encore placer une règle en contact avec les bords supérieur et inférieur de l'orbite, qui touchera la paupière supérieure à l'endroit où la cornée soulève celle-ci.

Des statomètres comme celui de Snellem ou de Hertel donneront des renseignements plus précis.

La palpation digitale, l'auscultation au stéthoscope pourront donner des renseignements complémentaires sur la réductibilité de l'exophtalmie, ou l'existence de bruits adventices.

(1) JACQUES LEY, L'exophtalmie unilatérale en neurologie (*Journal de Neurologie et de Psychiatrie*, vol. XXXVI, 1936, p. 669). — DE WALSCHE, L'exophtalmie unilatérale (ophtalmologie) (*Journal de Neurologie et de Psychiatrie*, vol. XXXVI, 1936, p. 700).

Nous allons maintenant passer en revue les principales causes d'exophtalmie unilatérale.

1. **L'exophtalmie basedowienne** est une des plus fréquentes. Elle a comme caractère de ne s'accompagner ni de stase, ni d'œdème orbito-palpébral, ni d'augmentation du tonus du globe, ni de mydriase.

L'exophtalmie basedowienne est le plus souvent bilatérale, mais les cas où elle est unilatérale sont loin d'être exceptionnels.

Le mécanisme de l'exophtalmie a soulevé de nombreuses discussions. Il semble lié à la contracture du muscle de Muller qui, d'après W. Kraus, déterminerait indirectement l'exophtalmie par arrêt de la circulation dans les lymphatiques et les petites veines.

L'excitation sympathique générale ne suffit certes pas à expliquer l'exophtalmie, car cette excitation détermine une exophtalmie avec mydriase. L'unilatéralité même suppose l'existence d'une grande individualité du sympathique orbitaire qui entrerait en action sous l'influence d'une hormone dont la nature reste à préciser. Pour des raisons diverses, le rôle de la thyroïde et de la surrénale semble devoir être écarté.

Le rôle de l'antéhypophyse doit être pris en considération pour deux raisons : 1° au cours de l'acromégalie et du syndrome de Cushing on observe des exophtalmies comparables à celles de la maladie de Basedow; 2° de plus, l'injection quotidienne au cobaye d'antéhypophyse provoque en dix à vingt jours une exophtalmie du type basedowien. Enfin il existe probablement une corrélation entre l'hypophyse d'une part, l'ovaire et l'hypothalamus d'autre part. Ceci expliquerait certaines exophtalmies des parkinsoniens.

2. **L'exophtalmie d'origine inflammatoire aiguë** peut reconnaître des causes diverses. Elle s'accompagne de signes généraux (fièvre, nausées, vomissements, céphalées) et de signes oculaires tels que l'œdème des paupières et le chémosis. Il faut citer parmi ces causes :

a. *L'ostéopériostite orbitaire aiguë*, surtout fréquente chez l'enfant, qui intéresse de préférence le rebord orbitaire avec douleur locale à la pression, et s'accompagne d'exophtalmie généralement latérale ;

b. *La périostite suppurée de l'orbite* ;

c. *Le pseudo-phlegmon de l'orbite*, qu'il ne faut pas confondre avec le véritable phlegmon de l'orbite. Affection impressionnante, avec température élevée, œdème palpébral mou respectant la mobilité du globe oculaire, état général assez satisfaisant, et qui se termine assez souvent par la guérison ;

d. *Le phlegmon-abcès de l'orbite*, où les phénomènes inflammatoires sont très marqués, l'œil est immobilisé, le chémosis et l'œdème sont considérables, la stase papillaire fréquente ;

e. *La panophtalmie*, ou phlegmon de l'œil, qui se distingue du précédent par l'envahissement du globe oculaire ;

f. *La thrombo-phlébite orbitaire*, ou thrombose de la veine ophtalmique, où les signes généraux prédominent sur les signes locaux, symptômes pyohémiques, méningés, typhoïdes suivant les cas ;

g. *La thrombo-phlébite du sinus caverneux*, qui se caractérise, outre les symptômes de la forme précédente, par l'existence des paralysies oculo-motrices ;

h. *La ténonite*, qui provoque parfois l'exophtalmie avec chémosis.

3. **L'exophtalmie d'origine inflammatoire chronique** relève d'une ostéopériostite de l'orbite, syphilitique, tuberculeuse ou mycosique.

La syphilis se présente chez l'adulte et envahit souvent la fente sphénoïdale, déterminant des paralysies oculo-motrices.

L'ostéopériostite tuberculeuse est plus fréquente dans la jeunesse, et est rarement isolée. Elle succède le plus souvent à une tuberculose du sphénoïde ou de l'ethmoïde, qui fréquemment suppure.

L'actinomycose de l'orbite et d'autres mycoses peuvent se rencontrer.

Les inflammations chroniques et enkystées des sinus ou mucocèles sont une cause relativement fréquente de l'exophtalmie unilatérale.

4. **Les exophtalmies non inflammatoires** reconnaissent de multiples causes.

L'emphysème de l'orbite, traumatique ou spontané, se reconnaît à la crépitation neigeuse à la palpation.

L'hématome de l'orbite, traumatique le plus souvent, peut déterminer de l'exophtalmie. On peut l'observer aussi au cours des maladies du sang hémorragiques : leucémie, purpura, maladies de Wherloff. Un certain nombre de cas en ont été rapportés par les auteurs anglo-saxons.

5. **L'exophtalmie unilatérale pulsatile** est lente, progressive et réductible. Elle relève presque toujours d'un anévrysme artérioso-veineux du sinus caverneux. Rarement elle dépend d'un anévrysme de l'artère ophtalmique ou de la carotide dans le sinus caverneux. Elle est habituellement d'origine traumatique : traumatisme cranien violent, plaie pénétrante de l'orbite, fracture de la base du crâne.

L'exophtalmie est pulsatile, isochrone avec les battements du cœur. La palpation du globe fait sentir un thrill. L'auscultation de la région temporale fait entendre un souffle, que le malade perçoit sous forme de bruit de machine ou de

sifflement parfois intolérable. La paralysie par compressions de la IIIe paire dans la paroi du sinus caverneux est la règle.

La ligature de la carotide primitive est l'opération le plus souvent pratiquée dans de tels cas, bien que la ligature de la carotide interne semble donner de meilleurs résultats. Dans le cas où l'une de ces deux interventions échouerait, la ligature des veines orbitaires reste une méthode utile.

Le varicocèle orbitaire donne une exophtalmie intermittente non pulsatile. Elle apparaît dans l'antéflexion de la tête, et disparaît dans la rétroflexion. On a invoqué, suivant les cas, pour expliquer ce varicocèle, des altérations congénitales ou acquises, inflammatoires ou traumatiques des veines orbitaires.

5. **Les tumeurs de l'orbite** sont une des causes les plus fréquentes de l'exophtalmie unilatérale à développement lent et progressif, irréductible. Elles sont primitives ou secondaires.

a. *Parmi les tumeurs secondaires*, nous éliminerons les tumeurs de voisinage telles que les méningiomes, dont il sera question ultérieurement. Il reste les tumeurs métastatiques.

Les *sarcomes* ne sont pas très fréquents. Morax en rapporte deux cas et signale que la métastase siège principalement dans les muscles oculaires.

O'Brien et Leinfelder signalent huit cas de sarcomes orbitaires dont trois étaient métastatiques, à point de départ tibial pour deux, et rétropéritonéal pour l'autre.

Les *ostéomes* ayant pour point de départ les sinus, frontal, ethmoïdal, sphénoïdal ou maxillaire, peuvent envahir secondairement l'orbite et déterminer de l'exophtalmie. Coppez en a rapporté neuf cas, ainsi que divers auteurs.

Signalons, parmi les autres tumeurs, l'*adamantinome* et le *chondromyxome*, également exceptionnels ; le *myxome* et le *myxosarcome* parti des sinus.

L'*épithélioma* des sinus, plus fréquent, se propage parfois à l'orbite, et se caractérise par les douleurs très violentes qui accompagnent son extension. L'exophtalmie s'accompagne de déplacements du globe oculaire qui varient suivant le point de départ de la tumeur. De plus, dans l'épithélioma du sinus sphénoïdal à propagation orbitaire, les troubles visuels et oculo-moteurs précèdent souvent l'exophtalmie. Les épithéliomas des sinus faciaux, qui sont développés aux dépens de la muqueuse de ces sinus, ont une évolution rapide et s'infectent facilement.

Signalons encore les métastases carcinomateuses ayant pour point de départ le sein, le tube digestif, le corps thyroïde, le rein, la surrénale.

b. *Les tumeurs primitives* de l'orbite sont solides ou kystiques.

Parmi les tumeurs solides, il faut signaler : 1° le *sarcome malin* de l'orbite à évolution rapide, souvent hémorragique, faisant parfois saillie entre les paupières ; 2° le *fibrosarcome* de l'orbite à évolution lente, beaucoup plus fréquent que le précédent d'après Morax, et qui met des mois et parfois des années à évoluer ; 3° le *mélanosarcome* primitif de l'orbite admis par Morax ; 4° *l'ostéome* primitif de l'orbite ; 5° le *rhabdomyome* orbitaire, qui est très rare.

Les tumeurs kystiques de l'orbite présentent un caractère essentiel : la fluctuation.

Exceptionnels sont le kyste hydatique et le cysticerque de l'orbite.

Bien que peu fréquentes, les *tumeurs des glandes lacrymales* sont moins rares. La tumeur est bosselée, sans adhérence, de consistance dure et cartilagineuse. Elle est indolore et détermine une saillie avec abaissement du globe oculaire. L'extirpation de ces tumeurs peut être suivie de récidive.

La maladie de Mickulicz s'accompagne d'hypertrophie des glandes salivaires, et détermine le plus souvent une exophtalmie bilatérale.

Le myélome de l'orbite a une évolution rapide et algique, sans altérations sanguines. La tumeur est élastique, adhérente au plan osseux, et pulsatile, sans frémissement parfois. Elle s'accompagne parfois d'albumose de Bence Jones dans l'urine.

Le plasmocytome n'est qu'une variété du myélome.

Le chlorome détermine une exophtalmie précoce. Il apparaît surtout de deux à quinze ans, et est trois fois plus fréquent dans le sexe masculin. Il s'accompagne de céphalées, d'œdème palpébral, et souvent aussi d'œdème papillaire avec hémorragies rétiniennes, et de plaques blanches comme dans les leucémies. La généralisation est précoce.

Signalons encore le *lymphome* bénin ou le *lymphosarcome*, le *neurofibrome*, l'*hémangiome* caverneux comme facteurs signalés d'exophtalmie unilatérale.

6. **Les tumeurs primitives du nerf optique** déterminent fréquemment de l'exophtalmie unilatérale, dans 75 p. 100 des cas d'après Hudson. Celle-ci est presque toujours précédée par une baisse de l'acuité visuelle. La protrusion du globe a comme caractère de se faire dans l'axe de l'orbite. Les mouvements de l'œil sont le plus souvent indemnes. L'aspect du fond d'œil est fréquemment celui de la pupille de stase avec atrophie post-névritique.

Il s'agit le plus souvent d'une gliomatose, et

celle-ci se développe dans la majorité des cas dans les deux premières décades de la vie.

Dans les cas de *tumeurs endothéliales de la gaine du nerf optique*, l'affection est en général plus tardive. L'exophtalmie précède la baisse de l'acuité visuelle et l'œil se dévie en avant et en bas, contrairement à ce qui se passe dans les gliomes du nerf optique. La mobilité de l'œil est aussi plus fortement gênée.

7. **Les tumeurs cérébrales** représentent, du point de vue neurologique, l'une des causes les plus fréquentes d'exophtalmie unilatérale. Et nous faisons rentrer dans cette étude non pas les cas d'exophtalmie discrète, mais ceux où elle était marquée. Dans ces cas, l'exophtalmie résulte fréquemment d'une participation directe de l'orbite, soit par extension du néoplasme dans la cavité orbitaire, soit par compression du contenu de cette cavité.

Uthoff trouve une exophtalmie uni ou bilatérale dans 8 p. 100 des tumeurs cérébrales, surtout dans celles de la base. Elle n'est pas exceptionnelle dans les tumeurs de l'hypophyse.

Muller rapporte 108 cas de tumeur frontale où l'exophtalmie fut observée trois fois.

Flatau réunit quinze cas de tumeur cérébrale où l'exophtalmie fut bilatérale quatorze fois, et unilatérale une fois. Cet auteur fait intervenir la compression du sinus caverneux et la stase veineuse dans le mécanisme de l'exophtalmie. Weisenburg a soutenu ultérieurement la même opinion.

Cushing a insisté sur la fréquence de l'exophtalmie unilatérale du côté de la tumeur dans les *méningiomes*. Sur 26 cas de méningiome de la petite aile du sphénoïde, David et Hartmann ont retrouvé l'exophtalmie dix fois, dont sept fois unilatérale, deux fois à prédominance unilatérale, et une fois bilatérale.

Cushing a également attiré l'attention sur les *ostéomes orbito-ethmoïdaux* comme causes d'exophtalmie unilatérale.

Cushing et Bailey ont signalé l'exophtalmie dans les tumeurs nées aux dépens des vaisseaux cérébraux : 1° dans les *angiomes veineux*, dans 1 cas sur 4 ; 2° dans les *angiomes artério-veineux*, dans 3 cas sur 9. La stase papillaire est toujours très marquée dans ces cas.

Les *tumeurs de la région hypophysaire* sont une cause importante d'exophtalmie. Rollet, sur 1102 cas de tumeur de cette région, la signale soixante-quatre fois, avec unilatéralité dans 23 p. 100 des cas. Le mécanisme en serait dû pour cet auteur à un œdème de la graisse rétro-orbitaire sous l'influence d'actions nerveuses et circulatoires hormonales. Labbé et Justin Besançon considèrent l'exophtalmie des acromégales comme du type basedowien liée au principe exophtalmiant de l'antéhypophyse.

Les tumeurs siégeant au voisinage de la fente sphénoïdale déterminent, en plus de l'exophtalmie, un syndrome de la fente sphénoïdale, même sans propagation à l'orbite.

Les tumeurs du lobe frontal, du lobe pariétal, peuvent s'accompagner d'exophtalmie unilatérale, les tumeurs du lobe occipital et de la loge postérieure, beaucoup plus rarement.

Elsberg, Hare et Dyke apportent une contribution importante à cette étude. Sur 807 cas de néoplasme intracranien, l'exophtalmie unilatérale existait quinze fois, soit dans 1,9 p. 100 des cas. Ces 15 cas étaient des tumeurs de la fosse cranienne antérieure, ou du segment antérieur de la fosse cranienne moyenne, et 66 p. 100 des cas étaient des hémingiomes. Dans aucun cas de gliome il n'existait d'exophtalmie appréciable.

8. **Dans les abcès cérébraux**, l'exophtalmie a été parfois signalée. Cowen, sur 44 cas, signale ne l'avoir jamais rencontrée que dans les lésions frontales. Dans 5 cas sur 17, l'exophtalmie était unilatérale, et toujours du côté de la lésion.

9. **Les dysostoses** peuvent s'accompagner d'exophtalmie unilatérale.

Elle peut s'observer dans la *dysostose cranio-faciale héréditaire* ou maladie de Crouzon, associée à du strabisme divergent, de l'atrophie optique et des secousses nystagmiques.

Dans *l'oxycéphalie*, l'exophtalmie est plus rare et moins marquée. Elle est due à la diminution de profondeur de l'orbite, et s'accompagne souvent d'atrophie optique.

Dans la *dysostose hypophysaire*, ou maladie de Schuller-Christian, l'exophtalmie uni ou bilatérale se rencontre souvent. Moreau, sur 32 cas, la rencontre vingt-six fois. L'exophtalmie commence souvent par être unilatérale puis devient bilatérale. Son degré est très variable. Elle apparaît le plus souvent des années après le début du diabète insipide, et n'est qu'exceptionnellement le symptôme initial de la maladie. L'état de l'acuité visuelle et du fond d'œil est variable suivant les cas.

En résumé, l'exophtalmie unilatérale peut relever de causes multiples parmi lesquelles il faut surtout retenir : les troubles endocriniens thyroïdiens ou hypophysaires ; les lésions inflammatoires de l'orbite ; les maladies du sang et les troubles circulatoires de l'orbite ; les nombreuses tumeurs primitives et secondaires de l'orbite ; les néoplasmes intracraniens ; les dysostoses craniennes.

Le mécanisme de l'exophtalmie varie indiscutablement avec la cause qui la détermine. Mais, le

plus souvent, c'est une *cause locale*, inflammatoire ou osseuse, qui intervient au niveau de l'orbite. Il faut encore rappeler les rôles de la stase veineuse due à une compression du sinus caverneux ou des veines orbitaires. Toutefois, les cas où la *stase veineuse* est plus marquée du côté opposé à la compression et la persistance de cette stase veineuse après décompression permettent de penser que le rôle de celle-ci est parfois accessoire.

Le rôle de *l'irritation du sympathique* est assez discutable, car, expérimentalement, l'excitation de ce nerf ne détermine pas d'exophtalmie, et, en outre, s'accompagne toujours de mydriase.

Dans les tumeurs cérébrales, il faut aussi tenir compte de l'action possible de l'*hypertension intracranienne* sur l'hypophyse capable de provoquer l'intervention du principe exophtalmiant du lobe antérieur de cette glande.

Les lipoïdoses en neurologie.

« La découverte des relations entre certaines maladies du système nerveux, dont la place neurologique demeura toujours incertaine, avec les perturbations du métabolisme des lipides, a créé un chapitre neurologique nouveau, celui des dyslipoïdoses, ou plus simplement des lipidoses. »

C'est ainsi que Van Bogaert, dans une fort intéressante étude à laquelle nous ferons de larges emprunts, pose un problème de pathologie générale, et établit un trait d'union entre un certain nombre d'affections d'origine imprécise telles que l'idiotie amaurotique, la maladie de Niemann-Pick, la maladie de Gaucher, et la maladie de Schuller-Christian (1). Toutes ces affections présentent un trouble du métabolisme des lipides. Celui-ci a été mis en lumière par la méthode anatomo-clinique, les recherches histochimiques, et les examens biologiques.

L'idiotie amaurotique fut d'abord décrite chez le nourrisson. Warren Tay observa dans le fond d'œil d'un enfant israélite, idiot et aveugle, au voisinage de la Macula, une zone de dépigmentation gris bleuâtre, au centre de laquelle s'observait la tache rouge-cerise caractéristique. Sachs montra que ces enfants présentaient, en outre, un état d'atonie extrême allant jusqu'à la paralysie totale du corps, avec hyperréflexie tendineuse et spasmes. Cette forme clinique, habituellement familiale, débute en général chez des nourrissons de six à huit mois, et se termine le plus souvent entre la première et la deuxième année.

(1) LUDO VAN BOGAERT, Intérêt de l'étude des lipidoses pour la neuro-pathologie (*La Presse médicale*, 1937, nos 31-37, p. 587-698).

Spielmeyer décrivit ultérieurement une *forme juvénile* de cette affection, caractérisée par une démence acquise à l'âge scolaire, par des troubles moteurs extrapyramidaux ou des troubles cérébelleux, et des troubles visuels à évolution beaucoup plus lente. Cette forme est familiale comme la précédente, mais présente une électivité beaucoup moins grande pour la race israélite.

Torsten-Sjögren a décrit des *formes allant jusqu'à trente ans* et présentant des symptômes inusuels comme des crises comitiales, et la rétinite pigmentaire des états de rigidité athétoïde.

Kufs a décrit une *forme de l'adulte* débutant vers vingt-cinq ans et évoluant jusqu'à la cinquantaine, caractérisée par une évolution mentale lente simulant la paralysie générale associée à un syndrome cérébelleux, et sans troubles de la vue.

Van Bogaert et Borremans signalent l'histoire d'une famille où l'évolution fut encore plus lente, puisqu'elle débuta à l'âge de vingt ans et évolua jusqu'à quarante-deux ans. Cliniquement, ce cas ressemblait à ceux de Kufs avec un élément extrapyramidal surajouté.

L'idiotie amaurotique se traduit donc par un syndrome clinique assez variable, et qui chez l'adulte devient très différent de celui du nourrisson. Souvent l'aspect caractéristique du fond d'œil avec la tache rouge-cerise peut manquer, surtout chez l'adulte, et même dans la forme juvénile. De plus, *on rencontre dans les familles des sujets atteints de maladie de Tay-Sachs, d'autres sujets atteints de syndromes neurologiques assez différents.* Signalons une famille, observée par Higier, d'israélites polonais dont deux enfants présentèrent une atrophie optique idiopathique progressive avec troubles nerveux apparus vers l'âge de sept ans ; une fille ayant présenté vers l'âge de neuf ans une ataxie cérébelleuse avec baisse de l'intelligence et de la vision, et atrophie des nerfs optiques ; un quatrième enfant atteint d'idiotie amaurotique infantile avec aspect typique du fond de l'œil. Kufs signale dans la famille du malade, dont l'affection évolua à l'âge adulte, que le père de ce malade présentait une rétinite pigmentaire, et que chez deux enfants se développa une démence ataxo-cérébelleuse progressive sans aucuns troubles de la vue. Cliniquement, on pourrait se demander quel est le lien qui unit des syndromes si différents. D'autres observations aussi atypiques ont été signalées par Walter, Spielmeyer.

Or l'examen anatomique montre qu'il s'agit de lésions du même type. Si, cliniquement, il semble difficile de faire rentrer des tableaux cliniques aussi différents dans le cadre de l'idiotie amaurotique proprement dite, puisqu'un nombre appréciable de ces cas (ceux de Kufs, de Van Bo-

gaert) ne s'accompagnent d'aucun trouble subjectif de la vision, l'examen histologique montre qu'ils appartiennent tous à la même famille, qu'ils rentrent tous dans le cadre des dyslipoïdoses. Il est même permis de se demander si ce trouble du métabolisme des lipides ne touche pas des portions différentes du névraxe suivant l'âge du sujet auquel il se développe, touchant de moins en moins gravement l'appareil visuel à mesure que les sujets sont plus âgés.

Schaffer, le premier, signala la *dégénérescence utriculaire*, caractéristique de la maladie de Tay-Sachs. Il mettait en évidence dans la cellule nerveuse la présence de substances lipides et l'œdème de l'hyaloplasme. Spielmeyer montra que le processus fondamental consistait dans l'imprégnation du corps cellulaire par une substance proche des pigments lipidiens, d'aspect granuleux. Cette substance se précipita également dans les prolongements cellulaires, et se rapproche du lipochrome normal ou sénile.

On tenta de caractériser cette substance par ses affinités tinctoriales. Mais on se heurta à de grandes difficultés, car les fixateurs dissolvent les lipides, ou modifient leurs affinités tinctoriales. Toutefois on ne saurait refuser à la méthode histochimique toute signification, comme l'ont fait certains auteurs.

Par le Nissl, le corps cellulaire n'est pas bleu violacé, mais bleu pâle, tirant sur le vert jaune. Au Scarlach et au Soudan, la substance hyaloplasme ne se colore pas en jaune rouge, mais en jaune rosâtre. Cette substance est biréfringente, et semble, par conséquent, appartenir au groupe des lécithines. Les colorations à l'hématoxyline ont montré que les graisses se rapprochaient d'autant plus des graisses normales qu'il s'agit de sujets plus âgés.

L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE NIEMANN-PICK vient éclairer le groupe de l'idiotie amaurotique.

Cette affection, familiale et congénitale, se développe dans la première enfance, le plus souvent chez des filles israélites. Elle se manifeste par une hépato-splénomégalie avec peu de ganglions, une coloration brunâtre des téguments, de l'ascite, de l'œdème des mains, de la face, des poumons, une légère anémie, de la leucopénie parfois, une légère lipémie et une hypercholestérinémie le plus souvent. Dans la première observation de Niemann, en 1914, la rate était bourrée de nodules blanchâtres qui étaient des substances lipoïdiennes.

L'association de maladie de Niemann-Pick et d'idiotie amaurotique a été constatée par de nombreux auteurs (Knox, Wahl et Schmeisser, Hamburger, Bielchowsky, etc...). Pick et Bielchowsky retrouvèrent dans la maladie de Niemann-Pick la lésion typique de l'idiotie amaurotique, et les mêmes réactions à l'hématoxyline de la rate et des ganglions.

Oberling et Dienst retrouvèrent dans un cas de Niemann-Pick les mêmes lésions cérébrales que celles de l'idiotie amaurotique. Il faut noter toutefois que *cette dyslipoïdose atteint de préférence les tissus d'origine ectodermique dans la maladie de Tay-Sachs, et les tissus d'origine mésenchymateuse dans la maladie de Niemann-Pick.*

L'association de ces deux affections fut confirmée ultérieurement par les recherches de Marinesco, de Schob, de Kufs, qui montrèrent la présence des cellules spumeuses de Pick dans les viscères de sujets atteints de formes juvénile et adulte d'idiotie amaurotique. Pour Spielmeyer, l'idiotie amaurotique apparaît donc bien comme un trouble des substances lipidiennes, et en particulier des *phosphatides*.

Les recherches chimiques de Bloom et Kern, de Brau et Pick, ont confirmé l'opinion que les dépôts intraspléniques étaient constitués par des phosphatides du groupe de la lécithine, avec beaucoup de graisses neutres et une petite quantité de cholestérine. Epstein retrouva ces dépôts phosphatidiques dans le cerveau avec augmentation de 90 p. 100 de la lécithine. De plus, cet auteur ne retrouva pas dans le cerveau des sujets atteints d'idiotie amaurotique l'augmentation de la lécithine cérébrale (céphaline), ce qui la distinguait de la maladie de Niemann-Pick. Dans un cas de cette affection, avec la tache rouge-cerise typique, Klenk montra que le lipide principal mis en réserve était non pas la lécithine, mais la *sphingomyéline*, et mit ainsi en lumière le rapport étroit unissant la maladie de Niemann-Pick et la maladie de Gaucher.

Convient-il de faire rentrer dans le même groupe d'affections les diverses formes de l'idiotie amaurotique et la maladie de Niemann-Pick. A cet égard, deux opinions s'opposent. *Les dualistes*, dont Schaffer est le plus éminent représentant, n'admettent pas l'existence d'idiotie amaurotique sans les modifications maculaires typiques de Warren-Tay. Les formes juvénile et adulte de l'idiotie amaurotique ne sont donc pas la même maladie que la forme du nourrisson, bien qu'il existe entre elles de très grandes affinités. Des différences appréciables séparent également la maladie de Tay-Sachs de la maladie de Niemann-Pick. Les troubles du métabolisme des lipides se localisent au tissu ectodermique dans la première affection, alors que, dans la seconde, ils prédominent au niveau du tissu réticulo-endothélial. Les aspects histologiques des lésions sont un peu différents dans les deux maladies et K. von Santha oppose la fine dégénérescence granuleuse héma-

toxylaffine de l'idiotie amaurotique à l'atteinte massive à gros grains du Niemann-Pick. La première est une véritable dégénérescence lipidienne, la seconde n'est qu'une mise en réserve du lipide.

Les unicistes représentés par Bielchowsky, Spielmeyer, Kufs, Van Bogaert, ne considèrent pas la lésion maculaire comme obligatoire ; insistent sur la fréquence de l'association des maladies de Tay-Sachs et de Niemann-Pick, sur l'existence des dépôts lipidiens dans le mésenchyme des cas purs d'idiotie amaurotique. Ces auteurs opposent également des faits à l'argument dualiste de Lindau consistant dans l'absence d'incidence familiale des différents types d'idiotie amaurotique.

En tout état de cause, certains problèmes restent à résoudre. Celui de la nature chimique exacte du complexe lipoïdien retrouvé dans les divers types d'idiotie amaurotique et dans la maladie de Niemann-Pick. Quelle est, en outre, la cause de cette accumulation de lipides dans les tissus ? Faut-il incriminer leur production exagérée (Bielchowsky), l'insuffisance de ferments destinés à les désintégrer (Marinesco), ou une insuffisance endocrinienne restant à préciser ?

La maladie de Gaucher est une affection familiale et congénitale, surtout fréquente chez les femmes juives, constituée par un endothéliome de la rate. Elle ne s'accompagne jamais de manifestations nerveuses chez l'enfant et l'adulte, mais uniquement chez le nourrisson. R. Meyer décrit ainsi l'aspect clinique de ces enfants : déchéance psychique progressive et rapide, liée à un syndrome pseudo-bulbaire particulier qui, dans quelques cas avec survie assez prolongée, aboutit à une image de rigidité décérébrée progressive, incomplète et différente de celle qu'on observe dans l'idiotie amaurotique.

Plusieurs auteurs ont décrit dans la rate une augmentation de la lécithine, de la cholestérine et des phosphatides. Epstein montra que, dans le complexe de ces produits, prédomine une *substance du groupe des cérébrosides* que Lieb isola, et dénomma la *kérasine*. Il ne semble pas prouvé définitivement que l'infiltration cellulaire cérébrale soit le fait de la kérasine associée éventuellement à d'autres cérébrosides. Tout ce qu'on peut dire est que cette substance diffère des phosphatides (Bielchowsky).

Histologiquement, on retrouve dans le tissu nerveux des lésions qui rappellent étrangement la dégénérescence utriculaire de Spielmeyer, avec toutefois certains caractères différentiels tels que le caractère non soudanophile du contenu cellulaire, et l'intégrité des cellules de Purkinje. Un fait qui mérite de retenir l'attention est que, dans la maladie de Niemann-Pick et dans la maladie de Gaucher du nourrisson, la lipidose cérébrale suit de très près la lipidose splénique, comme si, à cet âge, la barrière hémato-encéphalique était plus aisée à franchir.

Parmi les lipidoses à cholestérine, la mieux connue est la *maladie de Schüller-Christian*, ou dysostose cranio-hypophysaire. Dans les cas typiques, le tableau clinique en est constitué par la *triade classique :* lacunes craniennes, exophtalmie et diabète insipide.

Des études récentes de Van Bogaert, Scherer et Epstein ont montré que, dans un nombre restreint de cas, cette affection pouvait s'accompagner d'un « *syndrome neurologique* constitué par une paralysie avec exagération des réflexes, avec un double syndrome pyramidal, une ataxie plus ou moins marquée suivant les cas, parfois unilatérale, et enfin d'un syndrome bulbaire évolutif, les troubles sensitifs pouvant manquer, et, d'un cas à l'autre, c'est tantôt la nuance spasmodique, tantôt la nuance cérébelleuse qui prédomine ».

La maladie de Schüller-Christian est une forme spéciale de xanthomatose, et, comme l'a montré Epstein, le désordre consiste essentiellement dans une surcharge des cellules par un complexe de graisses neutres, d'éthers de cholestérine et de cholestérine libre. Henschen avait déjà signalé les altérations de la région du tuber cinereum, de la région infundibulaire, de l'hypophyse, de la glande pinéale, qu'il considérait comme consécutives aux infiltrations durales par les cellules xanthomateuses. Mais cet auteur considérait l'existence des lésions cérébrales comme discutable. Il semble bien cependant que l'existence d'altérations intracérébrales focales et diffuses soit indispensable pour expliquer des syndromes neurologiques comme ceux qui ont été signalés. Mais les examens anatomiques sont encore insuffisants pour que nous soyons fixés sur le type de ces lésions. Toujours est-il que le refoulement du tissu nerveux par des masses durales infiltrées serait insuffisant pour expliquer les symptômes.

Les formes cutanées et tendineuses de la xanthomatose ont été décrites par les dermatologistes. Elles peuvent, comme l'ont indiqué Van Bogaert, Scherer et Epstein, « s'accompagner d'un syndrome neurologique progressif, syndrome qui accompagne leur apparition, mais peut aussi précéder celle-ci, de telle sorte que l'on peut réellement parler d'une cholestérinose cérébrale avec xanthélasmatose tendineuse, processus histopathologique mixte : focal et diffus, et dont la formule chimique au point de vue du rapport de la $\frac{\text{cholestérine libre}}{\text{cholestérine éthérifiée}}$ est l'inverse de celle qu'on trouve dans la maladie de Schüller-Christian ».

En résumé, les faits que nous venons de rapporter malgré leur complexité et l'imprécision de leurs limites nous montrent l'existence d'un ensemble d'affections relevant d'un trouble du métabolisme lipidien. Ludwig Pick et Epstein classent ces affections en *trois groupes principaux* caractérisés chacun par la prédominance d'un lipide déterminé dans les dépôts :

1° LA LIPIDOSE A CÉRÉBROSIDES DU TYPE GAUCHER, caractérisée par la présence d'un cérébroside, la kérasine ;

2° LA LIPIDOSE A PHOSPHATIDES DU TYPE NIEMANN-PICK, caractérisée par la présence de phosphatides du groupe de la lécithine et de la sphingomyéline. A ce groupe se rattachent un grand nombre d'idioties amaurotiques pures;

3° LA LIPIDOSE A CHOLESTÉRINE, caractérisée par la présence de la cholestérine et de ses éthers. Elle comprend les formes nerveuses de la maladie de Schüller-Christian, et les xanthématoses cutanées et tendineuses avec manifestations nerveuses.

Polynévrites et avitaminose.

L'attention a été particulièrement attirée en ces dernières années sur le rôle de l'insuffisance vitaminique dans la genèse des polynévrites, et en particulier dans la polynévrite éthylique, la plus fréquente de toutes. Les recherches qui ont eu lieu à ce sujet reposent *sur des faits cliniques et expérimentaux.*

Les recherches expérimentales, qui ont été les premières en date, dépassent de beaucoup le cadre des polynévrites. Eijkman le premier, en 1897, décrivit chez la poule exclusivement nourrie au riz poli et décortiqué une dégénération atrophique des gaines de myéline des nerfs périphériques. Depuis cette époque, l'expérience a montré que trois vitamines étaient susceptibles par leur absence de déterminer des lésions nerveuses : 1° *la vitamine A liposoluble ;* 2° *la vitamine B ou B 1 hydrosoluble et thermolabile*, ou vitamine antinévritique; 3° *la vitamine B 2 ou C, hydrosoluble et thermostabile.*

Le déficit en vitamine A détermine une dégénérescence myélinique des nerfs périphériques, et de certains faisceaux spinaux ascendants, particulièrement les faisceaux spino-cérébelleux [Mellamby et Zimmerman (1)].

La carence en vitamine B 1 détermine, chez le chien, comme l'ont montré Zimmerman et Burack, une parésie du train postérieur qui s'accompagne ultérieurement d'incoordination. La parésie gagne le train antérieur et s'accompagne de spasmes toniques et de convulsions généralisées. L'administration de vitamine B 1 à ces animaux donne parfois des guérisons miraculeuses. L'examen anatomique montre chez ces animaux une démyélinisation des nerfs périphériques et des lésions minimes du même type dans les cordons de Goll.

La déficience en vitamine B 2 détermine chez l'homme la pellagre. Goldberger et ses collaborateurs pensent que, chez le chien, la même carence détermine le syndrome de la langue noire. Zimmerman et Burack soumirent des chiens à un régime carencé en vitamine G, ils virent se développer une maladie lentement progressive caractérisée par de l'amaigrissement, des vomissements, de la diarrhée, de la faiblesse musculaire, qui, en deux cents à trois cents jours, se termina par la mort. L'examen anatomique montrait de la démyélinisation des nerfs périphériques, des racines postérieures et moins souvent des racines antérieures, et une dégénérescence des cordons postérieurs avec sclérose.

Les mêmes expériences avec les mêmes résultats furent réalisés à nouveau par Zimmerman, Cowgill et Fox. Ils trouvèrent chez leurs chiens des lésions comparables à celles de la pellagre. Les nerfs périphériques présentaient une démyélinisation avec altération du cylindraxe. Et, chez les chiens ayant présenté de l'incoordination, il existait une dégénérescence étendue des cordons postérieurs avec disparition du cylindraxe, et hyperplasie névroglique.

Ainsi donc, la simple suppression de vitamine B 1 et de vitamine B 2 détermine chez le chien des troubles de l'état général, et des phénomènes de parésie associés ou non à de l'incoordination. Chez ces animaux, on retrouve des lésions des nerfs périphériques, et parfois une dégénérescence étendue des cordons postérieurs.

Ces faits viennent étayer l'opinion admise depuis longtemps qu'un certain nombre de polynévrites toxiques, et la polynévrite alcoolique en particulier, n'étaient pas exclusivement dues à l'action de l'agent toxique en cause sur les nerfs périphériques, mais que d'autres facteurs intervenaient.

Le fait est frappant chez les éthyliques, que souvent la polynévrite n'évolue que plusieurs semaines après que les malades ont été privés de leur toxique habituel. D'autre part, il n'y a manifestement pas proportionnalité absolue entre l'importance de l'intoxication alcoolique et la gravité des accidents névritiques. Il faut donc faire intervenir le rôle du terrain. L'expérience

(1) ZIMMERMANN, COWGILL et FOX, Neurologic manifestations in Vitamin G (B 2) Deficiency (*Arch. of Neur. and Psych.*, vol. XXXVII, n° 2, p. 287).

montre, d'ailleurs, que la polynévrite éthylique est sensiblement plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

L'expérimentation a montré, d'autre part, la difficulté réelle à réaliser des polynévrites alcooliques. Pitres et Vaillard ont dû injecter des solutions de l'ordre de 50 p. 100 pour obtenir des lésions des nerfs périphériques, alors que, chez l'alcoolique, le taux de l'alcool sanguin ne dépasse jamais 5 p. 1 000. Encore ces injections concentrées d'alcool ne déterminent-elles pas les lésions de la muqueuse gastrique, du foie et des glandes, endocrines, que l'on observe uniquement dans l'intoxication par la voie gastrique.

Depuis longtemps, Klippel et, après lui, Gouget, avaient considéré que l'insuffisance hépatique était un des facteurs dans la genèse des polynévrites alcooliques, qui relevaient autant d'un élément autotoxique que de l'intoxication exogène.

Mais les travaux américains devaient insister sur le rôle de l'avitaminose. Shattuck, Minot, Wechsler montrèrent les ressemblances cliniques existant entre le béribéri et les autres polynévrites et pensèrent que ces dernières pouvaient relever au même facteur étiologique que le béribéri. Minot, Strauss et Cobb apportèrent des arguments plus précis. Ils insistèrent sur les troubles gastro-intestinaux à la phase prépolynévritique de la maladie, et sur l'hypochlorydrie et même l'anachlorydrie qui peuvent s'observer.

Strauss, Blankenhorn et Spies montrèrent que des polynévrites alcooliques s'amélioraient si on leur donnait un régime riche en vitamines, et s'ils prenaient en même temps par voie orale et parentérale de la vitamine B 1, même quand ils ingéraient du whisky (1).

Jolliffe et Colbert ont apporté une importante et intéressante contribution à cette question. Ils ont observé 28 cas de polynévrite alcoolique qu'ils ont soumis à des régimes diversement riches en vitamine B 1. Ces malades ont été divisés en trois groupes. Le premier groupe témoin, composé de 7 malades, était soumis à un régime composé de 2 190 calories et d'une préparation de vitamine B 1 (Vegex) autoclavée de façon que celle-ci soit détruite.

Le second groupe, composé de 8 malades, recevait le même régime alimentaire et la même dose de Vegex non autoclavé.

Le troisième groupe, composé de 13 malades, recevait un régime composé de 3 100 calories, et une dose de Vegex double de celle du groupe précédent.

Résultats. — Dans le groupe I, aucune amélioration.

Dans le groupe II, amélioration des troubles sensitifs et moteurs chez la majorité des malades et réapparition des réflexes tendineux chez quelques-uns.

Dans le groupe III, améliorations de même ordre que dans le groupe précédent, mais plus précoces, plus nombreuses et plus marquées.

De véritables observations expérimentales furent faites chez certains malades. Une malade du premier groupe, au régime depuis soixante-quatorze jours, présentait une paralysie des extenseurs avec hyperesthésie des membres inférieurs et aréflexie tendineuse. Pendant cinq jours consécutifs, on lui fait une injection intraveineuse de 10 milligrammes de vitamine B 1. Après deux injections, amélioration de l'hyperesthésie, réapparition des réflexes et diminution de la paralysie. Au sixième jour, le malade peut se lever. La suppression des injections de vitamine B 1, malgré un régime non carencé, est suivie d'une aggravation appréciable qui disparaît quarante-huit heures après la reprise des injections intraveineuses de vitamine B 1 cristallisée. D'autres faits de même ordre et aussi suggestifs sont signalés par divers auteurs (Siclounoff et Broccard, Lévy-Valensi).

Villaret, Justin Besançon et Klotz et Pierre Klotz (2), dans sa thèse, rapportent les résultats qu'ils ont obtenus dans le traitement de la polynévrite alcoolique par la vitamine B 1. A côté des résultats favorables, ces auteurs ont enregistré des échecs qui s'expliquent par la pathogénie que ces auteurs ont apportée de la polynévrite éthylique. Celle-ci ne serait pas, d'après eux, purement liée à une avitaminose. Ils la considèrent comme une névrite toxique et infectieuse survenant sur un terrain préparé par une intoxication éthylique chronique. Cette intoxication détermine tout d'abord dans l'organisme une atrophie de la muqueuse gastrique et une dégénérescence graisseuse de la cellule hépatique ayant pour conséquence des troubles digestifs et un état de sous-alimentation.

A ces *troubles gastro-hépatiques* s'associent le plus souvent des *lésions endocriniennes* intéressant de préférence la thyroïde et les glandes génitales. Un certain état d'anémie n'est pas exceptionnel non plus. Ces divers facteurs réalisent un véritable état d'avitaminose.

Mais pour qu'une polynévrite évolue il faut que, sur ce terrain ainsi préparé, apparaisse un

(1) PAGNIEZ, La vitamine B dans le traitement des polynévrites, et spécialement de la polynévrite alcoolique *Pres, Méd.*, n° 22, p. 417, mars 1937).

(2) PIERRE KLOTZ, La polynévrite alcoolique. Étude pathologique et thérapeutique (*Thèse de Paris*, 1937, Am. Legrand, éditeur).

processus infectieux, qui, le plus souvent, mais non obligatoirement, est une tuberculose pulmonaire évolutive.

La polynévrite éthylique apparaît ainsi comme une polynévrite dysmétabolique révélée par une infection.

Cette interprétation est basée sur les faits suivants : 1° La réalisation expérimentale par ingestion d'alcool chez l'animal des lésions gastro-hépatiques et endocriniennes que l'on n'obtient pas par injection intraveineuse d'alcool ; 2° la ressemblance entre les lésions de l'alcoolisme chronique et celles de l'avitaminose B expérimentale que l'on peut observer dans le béribéri par exemple.

Elle explique l'apparition de la névrite après suppression du toxique, le rôle des infections associées, l'existence de rechutes malgré la suppression du toxique, l'absence de rapport quantitatif entre la gravité de l'intoxication éthylique et l'intensité des accidents nerveux. Elle explique aussi l'importance du terrain lié à l'état antérieur à l'intoxication du fonctionnement gastro-hépatique, à l'irritabilité ou à la fragilité préexistante du système nerveux, à l'existence d'un déséquilibre endocrinien plus fréquent chez la femme que chez l'homme, Klotz insiste en particulier sur la sensibilisation à l'alcool réalisée par l'ovariectomie. Ainsi se comprennent aisément les échecs par la vitamine B 1, soit que les lésions gastro-hépatiques ou endocriniennes soient trop sévères, soit que l'infection déclenchante, la tuberculose pulmonaire par exemple, soit incurable.

A côté de la polynévrite éthylique, il convient de signaler quelques polynévrites dysmétaboliques beaucoup plus exceptionnelles, ce sont les *polynévrites dites auto-toxiques*.

La *polynévrite gravidique* en est l'exemple le plus saisissant. Son apparition est souvent précédée ou accompagnée de troubles endocriniens, elle est précédée des vomissements souvent incoercibles, et s'accompagne fréquemment de troubles cardiaques.

Beaucoup plus rares sont les *polynévrites hépatiques* au cours des cirrhoses, les *polynévrites gastriques* dans les sténoses du pylore, les *névrites diabétiques* liées au trouble du métabolisme des hydrates de carbone et d'ailleurs améliorées par la vitamine B, les *névrites cancéreuses et cachectiques*. Il semble évident que, dans ces divers cas, un trouble métabolique d'origine alimentaire est à leur origine.

Le même mécanisme semble jouer dans les *formes polynévritiques des syndromes neuro-anémiques* dont l'achylie est un des symptômes constants. Certes, la paraplégie spasmodique habituelle dans les syndromes neuro-anémiques ne se rencontre pas dans l'alcoolisme. Il convient de signaler toutefois qu'un certain nombre d'auteurs, et en particulier Nonne, ont insisté sur la fréquence des lésions de sclérose combinée à l'autopsie d'alcooliques, et, d'autre part, Klotz signale l'intoxication éthylique dans certains cas de syndrome neuro-anémique.

Quant au *mode d'action de la vitamine B, il semble lié au rôle que celle-ci joue dans le métabolisme des hydrates de carbone*, et en particulier à la consommation des sucres au niveau des centres nerveux. Des recherches de Kinnersley, Peters et Thomson, il semble résulter que les désordres observés dans la polynévrite expérimentale sont dus à l'accumulation dans l'organisme des deux substances intermédiaires dérivées du dédoublement des hydrates de carbone, les acides lactique et pyruvique. Il est logique de penser que, dans les polynévrites humaines, le mécanisme des accidents est de même ordre.

Pratiquement, le traitement de la polynévrite éthylique sera constitué par l'administration de vitamine B 1 en injections intramusculaire ou même intraveineuse dans les cas graves. La voie buccale est moins active. Des extraits endocriniens et des extraits hépatiques par voie buccale ou en injection y seront adjoints. Si le malade est achylique, un mélange d'acide chlorhydrique et de pepsine faciliteront les digestions. Enfin, le traitement de la tuberculose pulmonaire s'impose si elle existe.

Les paralysies oculaires périodiques.

Il existe dans la littérature un certain nombre d'observations, peu nombreuses d'ailleurs, de paralysies oculaires ne possédant jusqu'ici aucune étiologie certaine, ni aucun substratum anatomique connu, mais s'apparentant par un certain nombre de caractères cliniques qui permettent de les grouper.

Le terme de paralysies oculaires périodiques, ou encore celui d'ophtalmoplégies externes récidivantes et alternantes proposé par Bielchowsky, synthétise assez bien ces caractères. D'après Garcin, qui en a rapporté un cas (1), on peut les résumer de la façon suivante :

a. Le début dans le jeune âge, peu après l'adolescence ;

b. L'évolution par poussées dans l'intervalle desquelles les muscles oculaires retrouvent toutes leurs fonctions ;

c. L'absence de toute céphalée et de migraine ;

d. Le caractère dissocié de l'atteinte de la

troisième paire avec intégrité de la musculature intrinsèque ;

e. La longue évolution sans aggravation progressive notable ;

d. Le caractère dissocié de l'atteinte de la IIIe paire avec intégrité de la musculature intrinsèque ;

e. La longue évolution sans aggravation progressive notable ;

f. Le caractère alternant d'un côté à l'autre des paralysies oculaires observées ;

g. La fréquente association de paralysie de la VIe paire.

Illustrons ce résumé par quelques exemples. Parenteau rapporte deux observations : 1° une femme de vingt-trois ans, tous les huit ou dix mois, présente pendant huit à quinze jours une paralysie de la IIIe paire ; 2° un jeune homme de seize ans fait depuis huit ans, tous les deux ou trois mois, pendant quelques jours seulement, une paralysie de la IIIe paire.

Bielchowsky signale le fait d'un jeune homme de dix-neuf ans qui, depuis cinq ans, présente des paralysies alternantes et récidivantes dissociées de la IIIe paire.

Valude et Frogé signalent le cas d'un homme qui fait des accès de ptosis avec diplopie de type alternant, durant cinq mois, et survenant depuis treize ans dans la saison chaude.

Garcin et Dollfus (1) rapportent le cas d'un jeune homme de vingt-sept ans, qui, depuis l'âge de seize ans, fait une à deux fois par an des paralysies oculaires dissociées et alternantes, tantôt uni ou bilatérales, de la musculature extrinsèque oculaire.

Chavany signale le cas d'un homme de vingt-neuf ans qui, depuis six ans, fait à des époques assez rapprochées des attaques de ptosis avec paralysie de la VIe paire, dont la durée augmente avec la répétition des accidents. Un fait particulier est que, pendant ces accidents, le réflexe photo-moteur est lent. Dans tous les cas précédents, il était normal.

Il semble bien qu'il convienne de faire rentrer dans le cadre de ces paralysies oculaires périodiques, ou tout au moins de les en rapprocher, un certain nombre de cas de migraine ophtalmique.

La migraine ophtalmique groupe des faits assez disparates qu'il conviendrait sans doute de dissocier. Dans un certain nombre de cas de migraine ophtalmique, l'examen anatomique a montré l'existence de lésions basilaires du cerveau : tubercule, exsudat méningé, neurofibrome. Ces cas ne peuvent certes être assimilés à ceux des paralysies oculaires périodiques. Mais les migraines ophtalmoplégiques sans base anatomique décelable peuvent être considérées comme une variété des paralysies oculaires rédicivantes. Nous en citerons comme preuve les faits de Spiller et de Cornelia de Lange. Dans le cas de Spiller, un jeune homme fait de quinze à vingt-cinq ans des crises de migraine ophtalmique typique ; à trente et un ans apparaît, précédée de céphalée, une paralysie transitoire et récidivante de la IIIe paire. Cornelia de Lange rapporte le cas d'une femme qui, de vingt-huit à soixante ans, eut douze fois du ptosis, soit uni, soit bilatéral. Les accès, qui duraient quatre mois, débutaient par des céphalées. Il existait une paralysie extrinsèque de la IIIe paire droite, et une aréflexie pupillaire complète.

L'étiologie de ces paralysies est jusqu'ici inconnue. Les diverses affections lésionnelles du mésocéphale, telles que la sclérose en plaques, l'encéphalite épidémique, la syphilis nerveuse, ne paraissent pas devoir être retenues.

L'étude des rapports qui peuvent exister entre ces paralysies oculaires et la myasthénie bulbo-spinale mérite davantage, à notre sens, de retenir l'attention. L'un d'entre nous a rapporté l'observation d'une malade présentant une myasthénie bulbo-spinale indiscutable qui, dans sa jeunesse, avait présenté des paralysies oculaires périodiques. Une femme de cinquante-quatre ans a présenté des migraines simples, de l'âge de dix ans à l'âge de quarante et un ans, pendant toute sa vie génitale. A l'âge de vingt et un ans, et sans rapport avec ses migraines, cette malade a présenté des crises de diplopie séparées par des phases intercalaires sans trouble fonctionnel, ni signe objectif aucun. Ultérieurement, la diplopie s'accompagna de ptosis intermittent comme elle. Depuis quelques années, le ptosis est permanent, quoique variable, et il existe une double ophtalmoplégie externe, complète à droite, incomplète à gauche. Cette observation est indiscutablement impressionnante. Cette malade, pendant dix ans au moins, présenta des paralysies oculaires périodiques, qui devinrent ensuite permanentes et s'associèrent à d'autres symptômes d'une myasthénie typique. D'autre part, le syndrome d'Erb-Goldflam débute souvent par des troubles oculaires, et il existe même des formes de myasthénie où les troubles oculaires constituent à eux seuls tout le tableau clinique. Tels les faits de Roseneck, de Goldflam, de Spiller. Il est vrai que, dans ces cas, les ophtalmoplégies n'étaient pas alternantes et récidivantes. Dollfus, Garcin et Chavany, dans leurs observations, insistent sur le fait que les malades n'ont jamais présenté un

(1) R. Garcin et Dollfus, Paralysies récidivantes et alternantes de la IIIe et de la VIe paire évoluant par poussées depuis onze ans (*Rev. neur.*, 1931, t. I, p. 461).

seul symptôme qui pût faire penser à l'existence d'une forme fruste de myasthénie. On voit donc les arguments qui plaident pour et contre les rapports possibles entre ces deux syndromes neurologiques.

Signalons que l'hérédo-syphilis a été notée dans les observations de Garcin et de Schaeffer (1) et que la paralysie oculaire périodique avait été précédée par des accidents infectieux graves dans le cas de Chavany.

La rareté des examens anatomiques ne permet pas d'avoir une opinion à ce sujet. Cornelia de Lange a bien trouvé, dans le cas dont nous avons rapporté l'observation, des dilatations vasculaires au niveau des noyaux moteurs oculaires et des lésions nucléaires à type abiotrophique. Mais le caractère capricieux de ces paralysies, leur variabilité et leur alternance ne permettent pas de penser qu'elles puiss nt avoir pour substratum une lésion anatomique définitive. L'existence de troubles vaso-moteurs a été invoquée. Mais elle paraît bien improbable pour des troubles fonctionnels susceptibles de durer des jours, des semaines et même des mois.

L'hypothèse de décharges toxiniques introduites dans l'organisme par vagues périodiques, dont l'origine et la nature restent encore à préciser, est relativement plus satisfaisante pour l'esprit. Janeta et Weber, dans la genèse de ces paralysies, font, en outre, intervenir l'existence « d'une anomalie constitutionnelle qui touche le substratum matériel du composant végétatif de la fonction des muscles striés ».

(1) HENRI SCHAEFFER, Myasthénie bulbo-spinale et paralysies oculaires périodiques (*Pres. méd.*, 1935, n° 18, p. 351).

SUR DEUX CAS DE POLYRADICULO-NÉVRITE AVEC HYPERALBUMINOSE DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN SANS RÉACTION CELLULAIRE

PAR

Georges GUILLAIN et Boris KREIS

Nous rapportons deux cas de polyradiculonévrite avec dissociation albumino-cytologique, le premier atteignant exclusivement les membres, le second exclusivement des nerfs craniens. Ces deux cas réalisent le type inférieur et le type supérieur du syndrome décrit par Guillain et Barré (1) en 1916, et dont l'un de nous a synthétisé la nosographie générale dans un mémoire publié récemment aux États-Unis (2).

Ces deux cas ont présenté le caractère de curabilité sur lequel, avec J.-A. Barré, nous avons très souvent insisté.

***

OBSERVATION I. — M. M... (Alphonse), âgé de trente-cinq ans, chauffeur d'automobile, a été envoyé, le 16 janvier 1937, à la Clinique neurologique de la Salpêtrière, pour des troubles moteurs apparus quelques semaines auparavant.

Les premiers symptômes, en octobre 1936, se sont manifestés par des fourmillements dans le médius et l'annulaire de la main gauche, ceux-ci se sont étendus à tous les doigts de cette main, puis ensuite à la main droite et aux membres inférieurs. Assez rapidement est survenue une diminution de la force des membres inférieurs, le malade ne pouvant plus

(1) GEORGES GUILLAIN, J.-A. BARRÉ et A. STROHL, Sur un syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 13 octobre 1916, p. 1462).

(2) GEORGES GUILLAIN, Radiculoneuritis with acellular hyperalbuminosis of the cerebrospinal fluid (*Archives of Neurology and Psychiatry*, november 1936, vol. XXXVI, p. 975-990).

pédaler facilement à bicyclette, ni monter un escalier. Les phénomènes s'accentuèrent et, le 30 décembre, il fut obligé d'interrompre sa profession.

Il convient de remarquer que, peu de temps avant le début des troubles, le sujet avait présenté durant deux jours un léger état fébrile avec angine rouge et diarrhée. Par ailleurs, cet homme, non alcoolique, n'avait absorbé aucun toxique, ne prenait aucun médicament ; l'essence qu'il utilisait comme chauffeur d'automobile n'était pas additionnée de plombtétraéthyle. Ses antécédents personnels sont sans intérêt, il est marié, a deux enfants bien portants.

L'examen de ce malade nous a montré la symptomatologie suivante.

1° La marche n'est possible que sur une vingtaine de mètres ; aucune ataxie. Aux membres inférieurs, diminution globale de la force musculaire, spécialement de la flexion de la jambe sur la cuisse, de la flexion et de l'extension de la cuisse sur le bassin. Aux membres supérieurs, les mouvements de flexion et de latéralité des doigts sont de force normale, mais l'extension des doigts est déficiente. Les mouvements de flexion et d'extension du poignet sont diminués de force à gauche, à droite l'extension seulement est atteinte. Parésie des fléchisseurs et surtout des extenseurs de l'avant-bras. Parésies accentuées des abducteurs du bras, moindre des adducteurs.

2° Abolition complète des réflexes rotuliens, achilléens, médio-plantaires, tibio et péronéo-fémoraux postérieurs. Abolition des réflexes stylo-radiaux, radio et cubito-pronateurs, olécraniens. Les réflexes crémastériens et cutanés abdominaux sont normaux. L'excitation cutanée plantaire ne détermine pas de mouvements des orteils, mais provoque à disvoque la contraction du tenseur du fascia lata.

3° Nous avons noté les paresthésies du début de l'affection. Il existe relativement peu de troubles objectifs de la sensibilité, sinon une diminution de la finesse du tact, une certaine difficulté de la reconnaissance des étoffes et des pièces de monnaie. Le sens des attitudes segmentaires, la sensibilité vibratoire sont normaux.

4° Examen électro-diagnostic (Dr Beau). Aux membres inférieurs, les altérations des réactions électriques sont symétriques. Des deux côtés le quadriceps répond au faradique et présente une secousse galvanique brusque. On n'observe pas de diminution notable de l'amplitude de la secousse faradique sur les muscles des jambes et des pieds, mais au galvanique on note un léger ralentissement de la décontraction, uniquement sur l'extenseur commun des orteils, les péroniers d'une part (le jambier antérieur, l'extenseur propre du gros orteil et le pédieux restant vifs), d'autre part, sur les muscles plantaires (les muscles postérieurs du mollet restant vifs). Sur les muscles postérieurs des cuisses, on observe une légère diminution d'amplitude de la secousse faradique et un ralentissement un peu plus marqué de la décontraction au galvanique. Aux membres supérieurs, on constate uniquement un ralentissement de la secousse galvanique avec intégrité apparente de la secousse faradique sur les petits muscles des deux mains (thénar, hypothénar, interosseux). Les autres muscles des membres supérieurs ne présentent pas de modification qualitative de la secousse.

5° Aucun trouble des nerfs craniens.

6° Examen du liquide céphalo-rachidien (18 janvier 1937) : liquide xanthochromique, clair après centrifugation ; tension de 43 centimètres d'eau au manomètre de Claude en position couchée ; albumine, 1gr,41 ; réaction de Pandy fortement positive ; réaction de Weichbrodt positive ; deux lymphocytes par millimètre cube à la cellule de Nageotte et nombreuses hématies ; réaction de Wassermann négative ; réaction du benjoin colloïdal 111002212222110. La courbe de précipitation du benjoin colloïdal, ainsi que nous l'avons spécifié avec Guy Laroche et P. Lechelle, n'a dans ce cas aucune valeur à cause du caractère xanthochromique du liquide céphalo-rachidien.

7° Réaction de Wassermann du sérum sanguin négative.

8° La recherche des bacilles diphtériques dans le naso-pharynx a été négative sur toutes les cultures.

Le malade a été soumis à un traitement anti-infectieux par injections intraveineuses de salicylate de soude, intramusculaires d'urotropine, il a eu un traitement électrique (diélectrolyse iodée par voie transcérébro-médullaire). L'amélioration a été progressive et rapide. Après un séjour de six semaines à la Salpê-

trière, il pouvait être considéré comme guéri, il montait et descendait facilement les escaliers, faisait de longues promenades dans les jardins. Un nouvel examen électrique, en mars 1937, donna les résultats suivants. Aux membres supérieurs, on ne constate plus qu'une très légère lenteur de la décontraction galvanique sur les muscles de l'éminence thénar à droite ; partout ailleurs, et en particulier sur les autres petits muscles des mains des deux côtés, on ne décèle plus aucune modification qualitative de la secousse. Aux membres inférieurs, la secousse faradique a récupéré partout une amplitude normale. A l'excitation galvanique, on obtient sur tous les muscles des secousses vives à la contraction et à la décontraction. L'excitabilité par le nerf est partout normale.

Lorsque le malade a quitté la Salpêtrière en mars 1937, la guérison clinique était complète ; toutefois l'abolition des réflexes tendineux persistait, fait que nous avons constaté et signalé dans nombre de cas semblables.

Obs. II. — M. M... (Marcel), âgé de dix-sept ans, a été envoyé de l'hôpital Lariboisière, le 22 juillet 1936, à la Clinique neurologique de la Salpêtrière pour une paralysie faciale et oculaire à droite.

L'affection a débuté le 6 juin ; il semble toutefois que le malade ait eu, quelques jours avant, un léger état infectieux caractérisé par de la céphalée et des troubles digestifs. Le 6 juin, après une promenade de 30 kilomètres à bicyclette, le malade ressent, en rentrant chez lui, des douleurs dans l'hémiface droite, il se plaint de céphalée, de photophobie, il a quelques vomissements ; la nuit suivante, insomnie. Le lendemain matin, il accuse de la diplopie et présente une paralysie faciale droite, la température est de 37°,7. Après avoir consulté dans un service d'oto-rhino-laryngologie où l'on ne constata aucun trouble local, il entra à l'hôpital Lariboisière d'où il fut envoyé à la Clinique neurologique de la Salpêtrière.

L'examen de ce malade nous a montré la symptomatologie suivante :

1° Marche normale. Aucun trouble de la motilité des membres supérieurs et inférieurs. Tous les réflexes tendineux et périostés des membres sont normaux ; de même sont normaux tous les réflexes cutanés.

2° Troubles du trijumeau caractérisés par une anesthésie tactile et douloureuse, par une hypoesthésie thermique sur la face à droite, dans un territoire s'étendant jusqu'à l'aile du nez en dedans, l'arcade sourcilière en haut, le menton en bas. Il existe aussi une hémianesthésie linguale à droite, sauf à la pointe. Le trijumeau moteur est normal.

3° Paralysie faciale droite légère de type périphérique.

4° Paralysie du droit externe droit.

5° Légère hyperexcitabilité vestibulaire bilatérale à l'épreuve calorique.

6° Névrite optique légère avec dilatation veineuse du fond de l'œil et léger œdème papillaire.

7° Réflexe du voile du palais diminué. Abolition du réflexe nauséeux.

8° L'examen du liquide céphalo-rachidien, fait avant l'entrée du malade à la Salpêtrière, a donné les résultats suivants : liquide xantochromique ; albumine, 1gr,50 ; glucose, 0gr,81 ; 8 cellules par millimètre cube. Il nous a paru préférable de ne pas faire une nouvelle ponction lombaire.

Le malade, chez lequel nous avons diagnostiqué une polyradiculo-névrite infectieuse des nerfs craniens avec dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien, fut soumis à un traitement anti-infectieux : injections intraveineuses de salicylate de soude et d'anthiomaline, injections intramusculaires d'urotropine, frictions à l'argent colloïdal. L'amélioration fut rapide et progressive. Ce jeune homme, guéri de ses troubles paralytiques et ayant un fond d'œil redevenu normal, quitta la Salpêtrière en octobre 1936, trois mois après son entrée, ne conservant comme seule séquelle de sa maladie qu'une très légère hypoesthésie faciale droite.

***

Nous avons réuni ces deux observations, car, bien que très dissemblables par leur symptomatologie clinique, elles paraissent appartenir à la même maladie infectieuse du névraxe. Il s'agit du syndrome de polyradiculo-névrite curable avec dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien. Dans notre premier cas, présentant le type des observations initiales de Guillain et Barré, l'hyperalbuminose était de 1gr,41 ; dans le second cas,

où seuls les nerfs craniens étaient atteints, l'hyperalbuminose était de 1gr,50. Dans un certain nombre d'observations de syndrome Guillain-Barré, différents auteurs et nous-mêmes avons signalé la coexistence des troubles moteurs des membres et de la paralysie de plusieurs nerfs craniens, en particulier du nerf facial ; il nous semble que des paralysies isolées des nerfs craniens avec dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien peuvent appartenir, comme daus la seconde observation ici rapportée, au même syndrome. On pourrait donc décrire dans la maladie une forme spinale et une forme mésocéphalique, l'une et l'autre pouvant rester pures ou, au contraire, s'associer dans un type mixte. Tous ces cas présentent le caractère habituel de curabilité.

Nous avons spécifié, avec J.-A. Barré, que le syndrome que nous décrivions était sans doute d'origine infectieuse, créé par un virus neurotrope encore inconnu. Il nous paraît intéressant de mentionner que, dans un travail récent, MM. Le Gac et L. Albrand (1) ont constaté la dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien dans une maladie infectieuse exotique, la fièvre à Pappataci. Ces auteurs ont examiné le liquide céphalo-rachidien dans 14 cas de fièvre à Pappataci, à Diégo-Suarez (Madagascar) ; ils ont noté les caractères suivants : liquide clair, hypertendu, avec uue hyperalbuminose très accentuée (1gr,20 à 2gr,80) et une hypercytose très modérée (10 à 20 lymphocytes par millimètre cube). Dans de nouveaux examens pratiqués un mois ou un mois et demi après la première ponction, ils ont vu que le liquide céphalo-rachidien était redevenu normal.

Cette constatatiou de MM. Le Gac et L. Albrand d'une dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien au cours d'une maladie infectieuse exotique, la fièvre à Pappataci, mérite d'être prise en considération ; elle nous confirme dans notre opinion que le syndrome que nous avons décrit en pathologie européenne doit avoir aussi une origine infectieuse. De tels faits présentent un réel intérêt au point de vue de la pathologie générale.

(1) P. Le Gac et L. Albrand, Note sur les modifications du liquide céphalo-rachidien au cours de la fièvre à Pappataci (*Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, séance du 12 mai 1937, p. 354).

LES CENTRES TEGMENTAUX DU TRONC DE L'ENCÉPHALE

PAR

le Pr Luigi CASTALDI
Directeur de l'Institut d'anatomie humaine normale de l'Université de Cagliari.

Meynert avait déjà supposé que la « formation réticulée », nom par lequel les vieux neurologistes désignaient un complexus de noyaux gris et de faisceaux nerveux placés dans la calotte (ou « tegmentum ») du bulbe rachidien, du pont de Varole et du mésencéphale, c'est-à-dire dans la calotte du tronc de l'encéphale, était un « motorisches Feld ». Il basait cette opinion sur le fait qu'il l'avait vue différemment développée chez divers animaux, les uns ayant des membres postérieurs très développés (kangourou), d'autres ayant un plus grand développement des membres antérieurs (taupe).

Mais c'est à Edinger que revient le mérite d'avoir eu, en 1908, l'heureuse intuition de réunir les noyaux gris réticulaires s'étendant du bulbe rachidien jusqu'au thalamus (c'est-à-dire — selon Edinger — les noyaux ponto-bulbaires, le noyau de Deiters, le noyau rouge, les ganglions « mesencephali profundum » médian et latéral, et l'olive bulbaire) en un « nucleus motorius tegmenti » qui euvoie à la moelle épinière des impulsious motrices surtout par la voie du faisceau longitudinal médian.

Edinger considéra le « nucleus motorius tegmenti » comme un noyau fondamental d'association motrice, et, par suite, il dénomma aussi la formation réticulée « Associationsfeld ». D'autres auteurs reprirent cette idée d'Edinger ou firent allusion à quelque chose de semblable ; ainsi Herrick (1917), qui parla de « motor tegmentum », et de même Kappers (1920), qui appela l'ensemble de ces noyaux gris de la formation réticulaire « noyaux, ou système, coordinateurs ».

C'est surtout Nello Beccari qui remit de l'ordre dans cette conception, en commençant par donner une systématisation précise aux groupes nucléaires rhombencéphaliques de ce système. Il insista aussi sur leur importance,

en harmonisant leur fonctionnalité avec la physiologie moderne. Beccari les appela *centres tegmentaux*. En 1922, cet auteur étudia en détail et avec le plus grand soin les cellules nerveuses disséminées dans la formation réticulaire du rhombencéphale, en tenant compte de la littérature citée plus haut. C'est ainsi qu'il distingua *un centre tegmental myélencéphalique* (ou bulbaire) et *un centre tegmental métencéphalique* (ou du pont de Varole). Il décrivit les éléments composant ces deux centres chez les Poissons, les Reptiles, les Oiseaux et les Mammifères, en examinant une de leurs espèces pour chaque classe (*Salmo fario*, *Lacerta muralis*, *Passer Italiæ*, *Mus decumanus*). Cette monographie de Beccari est réellement fondamentale pour la conception dont nous nous occupons.

Entre temps, travaillant dans le même institut florentin, sous le guide du grand maître anatomiste Giulio Chiarugi, j'étais occupé à étudier un complexus d'éléments nerveux, homologues aux éléments rhombencéphaliques, qu'on rencontre dans le mésencéphale ; et, dès 1922, parut ma première note à ce propos. Je m'occupai du *centre tegmental mésencéphalique*, tout particulièrement chez le cobaye, puis Beccari y revint avec deux travaux concernant un Reptile (1923) et deux Sélaciens (1930), et, partant du fait que quelques composants rostraux de ce centre débordent dans le diencéphale, il crut qu'il valait mieux parler d'un *centre tegmental mésodiencéphalique*. En effet, même chez les Vertébrés supérieurs, ces noyaux gris, se succédant les uns aux autres, forment une véritable « colonne » qui commence dans le bulbe rachidien pour arriver dans le diencéphale jusqu'à la zona incerta hypothalamique.

Ces trois grands centres tegmentaux ont été examinés aussi par d'autres savants, comme Occhipinti, qui travailla sur le chien et le chat, (1928), Ciabatti sur des poissons (1929), etc. Et même certains auteurs comme Occhipinti, Ciabatti, Torrigiani (1925), Chiarugi (1931), Rietti (1935), Ayala (1936), De Lisi (1936), Kappers-Huber-Crosby (1936), Luna (1937), ont parlé de « centres tegmentaux de Beccari et Castaldi ».

D'après mes études (depuis 1922 jusqu'à 1930), les noyaux gris qui font partie du centre tegmentaire mésencéphalique, ou mésodiencéphalique, sont les suivants : 1° la portion magnocellulaire du noyau rouge (la portion parvicellulaire est au contraire un important carrefour associatif) ; 2° le noyau de la commissure postérieure (dont je décrivis aussi une « portion dorsale », qui fut confirmée par Beccari chez des Reptiles) ; 3° le noyau interstitiel de Cajal (du faisceau longitudinal médian) ; 4° les grosses cellules nerveuses que Ciabatti et moi avons mises en évidence dans le noyau dorsal du ruban de Reil latéral ; 5° quelques cellules situées autour du faisceau longitudinal médian, c'est-à-dire faisant partie de l'« annulus fasciculi longitudinalis medialis » de Ziehen ; 6° le noyau latéral profond du mésencéphale. Ce dernier est constitué de cellules disséminées latéralement par rapport au noyau rouge et dorsalement par rapport au ruban de Reil médian. Il avait déjà été décrit par Édinger et il fut mieux défini et délimité par moi-même. C'est pourquoi plusieurs auteurs italiens l'ont appelé « noyau de Castaldi », ou, mieux, « de Edinger-Castaldi » :

[Torrigiani (1926), Calligaris (1927), Occhipinti (1928), F. Negro (1928), De Giacomo (1929), Ciabatti (1929, 1930, 1931), Poppi et Ciminata (1929-30), Bilancioni (1930), Falne (1931).]

Les caractères fondamentaux des cellules nerveuses des trois centres tegmentaux sont l'épaisseur, la dissémination qui fait qu'elles sont comme submergées entre des faisceaux de fibres (de sorte que Beccari proposa aussi de les appeler *centres tegmentaux interstitiels*, dans le but de mieux les différencier en signalant ce caractère particulier), l'imprégnabilité constante par la méthode au nitrate d'argent de Cajal et enfin le développement généralement précoce. Parmi ces cellules nerveuses, nous en trouvons aussi, chez les Mammifères, de petites, appartenant au système des *noyaux ou centres associatifs secondaires*.

Les centres tegmentaux qui, par leur présence depuis les Poissons, appartiennent au paléo-encéphale, sont également bien représentés chez l'Homme dans toute l'étendue du tronc cérébral, avec, naturellement, des différences de détail vis-à-vis des autres Mammifères étudiés. Mais un fait, que j'ai signalé plusieurs fois dans mes travaux successifs, et qui se rapporte au noyau rouge et, par là, au faisceau rubro-spinal, est particulièrement remar-

quable, non seulement du point de vue de l'anatomie microscopique, mais aussi pour la physiologie et pour la pathologie. Il y a des physiologistes et des cliniciens qui considèrent ce faisceau, même chez l'Homme, comme une des voies les plus importantes du système moteur extra-pyramidal : mais nous devons certainement ne pas oublier que la portion magnocellulaire du noyau rouge y est grandement réduite en comparaison de celle des Mammifères de laboratoire. Or, tandis que, chez l'Homme, la partie parvi-cellulaire d'association est très développée, le faisceau rubro-spinal l'est extraordinairement peu (Monakow). Au contraire, chez l'Homme, les cellules du noyau latéral profond sont très abondantes (Ziehen), et les fibres rubro-réticulaires qui vont à ces dernières cellules sont augmentées (Monakow). La fonction efférente du noyau latéral profond s'effectue par le « faisceau de Pavlow », qui est donc la partie mésencéphalique du système des fibres réticulo-spinales des trois centres tegmentaux.

Lorsque les anatomistes, les physiologistes et les cliniciens parlent du système moteur extra-pyramidal, ils ne doivent point oublier qu'une très importante composante de celui-ci est constituée par les centres tegmentaux du tronc encéphalique, avec leurs nombreux noyaux gris et leurs connexions afférentes et efférentes. Ils font donc partie du complexus qui règle le tonus des muscles striés volontaires. Il est aussi à remarquer que ces centres se trouvent dans des régions terminales des voies sensitives : dans la zone du centre méso-diencéphalique arrive une partie des fibres des voies optique et olfactive ; le centre métencéphalique se trouve dans la région terminale des nerfs cochléaire, vestibulaire et trijumeau ; le centre myélencéphalique réside là où se termine le complexus vago-glosso-paryngien. Par le moyen des connexions afférentes, une fonction régulatrice est exercée — selon mon avis — sur l'activité de ces centres : par l'écorce cérébrale (fibres cortico-rubriques et cortico-tegmentaires), le pallidum (fibres pallido-rubriques et pallido-nigriques), le locus niger (fibres nigro-réticulaires), les tubercules quadrijumeaux antérieurs, le néo-cerebellum. De plus, ils reçoivent des impulsions par la voie sensitive du ruban de Reil médian.

Les voies efférentes qui naissent des centres tegmentaux, et par lesquelles s'exerce une partie de l'activité statique musculaire, sont : une partie des fibres du faisceau longitudinal médian, si complexe, les fibres réticulaires descendantes (c'est-à-dire le faisceau de Pavlow — pour le noyau latéral profond mésencéphalique et les centres tegmentaux rhombo-encéphaliques — et les fibres réticulo-spinales), le faisceau rubro-spinal, les fibres rubro-réticulaires, le faisceau transverse du noyau dorsal du ruban de Reil latéral (ou « commissure de Probst ») qui se termine au niveau des cellules motrices tegmentaires, et finalement les fibres vestibulo-spinales.

En 1921, Lhermitte et Forster avaient avancé une théorie pour expliquer la genèse du tonus musculaire et la rigidité par décérébration : tout de suite après, je la précisai mieux à l'occasion d'une conférence (1er décembre 1921) en l'énonçant avec beaucoup plus de détails et une plus exacte correspondance avec les données anatomiques normales, ainsi qu'avec celles de la physiologie et de la pathologie. Dans une série de conférences et de travaux, j'ai soutenu que les trois centres tegmentaux, centres moteurs qui reçoivent des stimulations de plusieurs côtés en les coordonnant (ou bien, selon Kappers, 1920, et Kappers-Huber-Crosby, 1936, en agissant comme un « common final path » de Sherrington), jouent un très grand rôle dans le déterminisme du tonus musculaire. D'ordinaire, ils sont sous le contrôle de centres qui leur servent de frein, surtout les cortico-pallido-nigriques.

Lorsque, dans des syndromes extra-pyramidaux ou dans des expériences de décérébration, l'on observe une exagération de l'activité posturale (hypertonie), cela dépend d'une libération (dans le sens de Hughlings Jackson) de l'éréthisme des centres tonogènes tegmentaux du tronc encéphalique.

Cette opinion, que j'avais communiquée avant la grande production expérimentale et clinique relative à ce sujet, a été adoptée par plusieurs auteurs italiens, tels que Riccitelli, Agostini, Magni, De Giagomo, Enriques, Torrigiani, Luna, etc... Citons enfin la toute récente opinion de Rietti (1935), suivant laquelle, parmi les doctrines ayant trait à la détermination du tonus des muscles volontaires, « la plus complète et satisfaisante » est précisément celle qui a été formulée par moi.

ÉTATS MÉNINGÉS D'ORIGINE RHINO-SINUSIENNE

PAR

G. WORMS
Médecin-général,
ancien Professeur au Val-de-Grâce.

Je voudrais attirer l'attention sur la fréquence relative avec laquelle apparaissent au cours des sinusites frontales et surtout ethmoïdo-sphénoïdales, avérées ou latentes, des *états méningés* de types divers.

Sans doute, depuis longtemps déjà, on connaît les complications endocraniennes consécutives aux sinusites.

Dès 1886, Berger en donnait des observations précises. Kuhnt en 1895, Rafin en 1897 (1), ont montré le rôle des antrites frontales dans la genèse de certaines méningites.

L'importance du sinus sphénoïdal comme voie d'infection des méninges a été mise en évidence par Kaplan dans sa thèse, en 1892, et Toubert, en 1900 (2), a fait une mise au point très complète des complications méningo-encéphaliques dues à l'infection de cette cavité.

Depuis, de nombreux travaux ont été encore publiés sur ce chapitre, parmi lesquels nous signalerons les rapports de Delsaux (3), de Sieur et Rouvillois (1911) sur les complications post-opératoires des antrites frontales, le travail de Kramer (4) (1930), qui a trait plus spécialement aux sinusites sphénoïdales, celui d'Eagleton (5).

Mais toutes ces publications ne se rapportent à peu près exclusivement qu'aux complications graves, suppurées, des sinusites : méningites aiguës, abcès encéphaliques.

Nous inclinons à penser que les méninges réagissent facilement aux infections du système rhino-sinusien (voûte nasale, sinus frontal, ethmoïdal et sinus sphénoïdal), mais sous une forme autre, souvent plus discrète que la classique méningite microbienne.

Or, tandis que les réactions méningées aseptiques (hydropisie méningée en particulier), d'*origine auriculaire*, sont bien connues à la suite des travaux de Lombard, de H. Bourgeois, dont la doctrine et les observations ont été rapportées dans la Thèse de Passot (1913) et, plus récemment, dans celle de R. Bourgeois (1935), au contraire, les complications de même ordre en rapport avec un foyer sinusien n'ont été qu'exceptionnellement signalées.

Il n'existe aucun travail d'ensemble sur ce sujet.

Nous croyons être, avec notre ami Fribourg-Blanc (6), parmi les premiers qui aient publié des observations de ce genre.

En 1930, J. Ramadier et Chaussé firent, d'autre part, à la Société de laryngologie des hôpitaux de Paris, une très intéressante communication sur un cas « d'hydropisie méningée au cours d'une sinusite fronto-ethmoïdale ».

Babonneix, en 1931 (7), insiste sur les états méningés au cours des ethmoïdites aiguës d'origine grippale. Baldenweck, Rouèche, Lévy-Decker (8) rapportent, en février 1933, l'observation d'une enfant de trois ans qui, à la suite d'une suppuration nasale d'apparence banale, présente des signes de méningite lymphocytaire avec fièvre élevée et vive agitation. Il existe des signes radiologiques de sinusite ethmoïdo-frontale. Des ponctions lombaires successives et un abcès de fixation amènent assez rapidement la guérison.

Nous ne prétendons pas avoir poussé à fond les recherches bibliographiques sur cette question.

Le nombre des cas rapportés nous paraît, en tous cas, très restreint. Or nous avons l'impression qu'il s'agit de complications beaucoup plus fréquentes qu'on ne pense.

L'origine sinusienne passe volontiers inaperçue parce que les rhinologistes observent

(1) RAFIN, *Archives générales de médecine*, 1897.

(2) TOUBERT, Contribution à l'étude des complications endocraniennes de la sinusite sphénoïdale (*Archives générales de médecine*, octobre 1900, p. 385-423).

(3) V. DELSAUX, Les complications endocraniennes des sinusites de la face (*Presse oto-rhino-laryngologique belge*, nº 8, août 1905).

(4) KRAMER, Complications endocraniennes consécutives à la sinusite sphénoïdale (*The Laryngoscope*, t. XXXIX, nº 9).

(5) EAGLETON, Les méningites en otologie et rhinologie (*Les Annales d'Oto-laryngologie*, 1932, nº 9).

(6) WORMS et FRIBOURG-BLANC, Syndrome méningé aseptique au cours d'une polysinusite latente d'origine dentaire (*Société parisienne d'oto-rhino* et *Annales d'oto-rhino-laryngologie*, juillet 1924, p. 713).

(7) BABONNEIX, Réactions méningées chez les enfants (*Gazette des hôpitaux*, 2 mai 1931, p. 675-684).

(8) BALDENWECK, ROUÈCHE, LÉVY-DECKER, Suppuration nasale et méningite lymphocytaire (*Société de pédiatrie*, Paris, 21 février 1933, et *Presse médicale*, 5 avril 1933, p. 551).

rarement ces malades, qui sont presque toujours aiguillés vers les services de neurologie ou de contagieux.

Pour peu que l'infection nasale soit mal caractérisée, que ses signes soient estompés, on ne pense pas à pousser les recherches de ce côté.

La cause des accidents demeure insoupçonnée ou est rapportée à quelque étiologie infectieuse vague, telle que l'infection grippale, qui, nous le savons, répond en réalité le plus souvent à une localisation rhino-pharyngée ou sinusienne.

D'autres fois, pour peu que le processus hypertensif affecte une allure traînante, torpide, on est tenté de le prendre pour une tumeur cérébrale ou un début de méningite bacillaire.

En nous appuyant sur notre expérience des dix dernières années tant au Val-de-Grâce qu'à l'hôpital militaire Bégin, nous n'hésitons pas à affirmer qu'en présence de certains états méningés survenus sans cause précise, en dehors de toute maladie infectieuse aiguë et sans élément d'orientation, tirés de l'examen du liquide céphalo-rachidien, c'est, à défaut d'un foyer suppuratif auriculaire, du côté des sinus profonds et du sinus frontal qu'il faut diriger les investigations par les divers moyens dont nous disposons aujourd'hui (rhinoscopie, salpingoscopie, radiographie, cathétérisme).

Voici d'abord l'exposé des faits qu'il nous a été donné d'observer quelques-uns de concert avec nos collègues du Service de neurologie (MM. Fribourg-Blanc et Gauthier).

Observation I. — M... P....., brigadier au 17e R. A. C., présente, après un violent coryza (août 1922), un syndrome méningé aigu avec céphalée, vomissements, léger Kernig et épisode délirant.

La température, qui n'a pas dépassé 38°,6, tombe à la normale au bout d'une huitaine de jours ; mais, au cours de la convalescence, apparaît un certain degré d'amblyopie et de fatigue oculaire allant jusqu'à une véritable sensation de douleur.

L'acuité, prise à ce moment, donnait :

V. O. D. = 7/10 ; V. O. G. = 8/10.

Les réflexes lumineux et le tonus étaient normaux.

L'examen ophtalmologique montrait des *papilles de stase*, avec de petites hémorragies péri-vasculaires, un réseau veineux énorme, surtout à droite.

Une *ponction lombaire* mit en évidence une grosse hypertension. D'après la note remise par le médecin traitant, l'analyse chimique du liquide céphalo-rachidien, donnait :

Albumine : 0gr,80 ; sucre : 0gr,40.

L'examen cytologique montrait une très légère lymphocytose (pas de chiffres).

La céphalée s'atténua ; l'acuité remonta presque à la normale, mais l'aspect ophtalmologique persista (œdème papillaire).

C'est dans ces conditions que le malade fut évacué sur le Val-de-Grâce (fin décembre 1922).

A ce moment, une nouvelle ponction lombaire retira 40 centimètres de liquide céphalo-rachidien sous tension, clair, contenant quelques rares lymphocytes.

Sucre 35 au Claude: 0gr,10.

Essayant d'élucider l'origine des accidents, nous interrogeons minutieusement le malade.

Il nous raconte qu'il est sujet aux coryzas et aux angines. Ses rhumes s'accompagnent de violentes céphalées et d'une rhinorrhée assez abondante, surtout à droite ; habituellement, ils ne durent que quelques jours ; cette fois, le mal de tête a persisté beaucoup plus longtemps, surtout localisé au vertex ou à la région frontale.

Un examen rhinologique attentif s'imposait.

La *rhinoscopie antérieure* montre, à droite, de gros cornets rouges, humides, et la présence de mucopus à la partie postérieure du méat moyen qui, après cocaïnisation, laisse apparaître quelques petites formations polypoïdes.

A gauche, fosse nasale libre, propre.

La *rhinoscopie postérieure* montre le plafond tapissé de traînées de mucosités jaunâtres.

Le *salpingoscope* met en évidence un état œdémateux, très vascularisé, presque variqueux, de la région correspondant au récessus ethmoïdo-sphénoïdal droit.

La *radiographie* vient confirmer les signes fournis par l'exploration des fosses nasales.

Toutes les cavités droites sont obscurcies par un voile, surtout répandu sur les cellules ethmoïdales, dont les contours sont nettement flous.

Devant ce tableau, bien que l'état oculaire fût déjà en voie d'amélioration, je crus devoir agir sur les sinus suspects.

Une ponction préalable du sinus maxillaire droit ne donna qu'un peu de sang ; pas de pus.

15 *mars* 1922, après anesthésie locale, je pratique une résection du cornet moyen hypertrophié, puis, à la pince de Luc, un évidement des cellules ethmoïdales.

Les cellules antérieures sont relativement saines : muqueuse seulement épaissie. Au fur et à mesure qu'on gagne vers l'arrière, on ramène des masses polypoïdes baignant dans du muco-pus. Tout le labyrinthe est ainsi pratiquement éradiqué. Par la fosse nasale libre, on aperçoit la paroi antérieure du sphénoïde, que je ponctionne sans voir s'écouler de pus.

Pas de tamponnement. Suites simples.

Le 1er mai 1923, les veines avaient récupéré leur calibre normal du côté de l'œil droit et de l'œil gauche ; les artères étaient nettes avec leur double contour.

Les papilles étaient plates et leurs bords très perceptibles.

L'acuité était redevenue normale :

V. O. D. = 10/10 ; V. O. G. = 10/10.

L'amélioration continua de se faire progressive-

ment et, seule, l'existence d'une tension artérielle des vaisseaux rétiniens au-dessus de la normale empêchait de considérer, en août 1923, la guérison comme tout à fait complète à cette date.

Obs. II (1). — Le soldat B... Raymond, vingt et un ans, entre au Val-de-Grâce le 22 décembre 1924. Il avait présenté, six mois auparavant, une brusque perte de connaissance avec chute, sans phénomènes épileptiformes.

Il avait repris conscience après quelques minutes, ne sachant ce qui s'était passé, et, transporté à l'infirmerie de son corps, il s'y était reposé deux semaines, ne se plaignant que de maux de tête qui avaient cédé au bout de quelques jours.

Depuis, il avait régulièrement assuré son service jusqu'au 15 décembre dernier, lorsqu'il fut repris de violentes céphalées, accompagnées de bourdonnements d'oreilles et de vertiges, l'obligeant à s'asseoir.

Ces troubles allèrent en s'exagérant pendant cinq jours.

C'est dans ces conditions que, le 20 décembre, il eut un étourdissement en traversant la rue et tomba devant un tramway qui le heurta légèrement.

Le récit des agents qui l'amenèrent au Val-de-Grâce, ayant fait penser à un accident traumatique, le malade fut hospitalisé au Service de chirurgie.

Mais, là, un examen immédiat montra que B... n'était porteur que de contusions superficielles et qu'il présentait, par contre, des phénomènes méningés.

Il fut dirigé, dès le lendemain, sur le Service de neuro-psychiatrie.

A son arrivée dans le service, on constatait les symptômes suivants : décubitus en chien de fusil, raideur de la nuque et signe de Kernig ; fièvre modérée à 38°,5 ; vomissements sans efforts, de type cérébral, exagération des réflexes tendineux aux membres inférieurs, sans clonus ni signe de Babinski ; demi-somnolence ; bradycardie à 55 ; constipation et oligurie.

B... se plaignait, en outre, de violents maux de tête en cercle. Sa tête lui paraissait prise dans un étau et cette céphalée continue s'exacerbait par accès qui duraient cinq à dix minutes, et se renouvelaient environ toutes les deux heures.

La *ponction lombaire* aussitôt pratiquée donnait un liquide céphalo-rachidien eau de roche, nettement hypertendu : 55 millimètres au manomètre de Claude, avant prélèvement en position assise, 22 centimètres après prélèvement de 18 centimètres cubes. Albumine : 0,20 ; sucre : 0,60. Un lymphocyte par millimètre cube à la cellule de Nageotte. Wassermann et Benjoin colloïdal négatifs.

Pas de germes à l'examen direct. Culture négative.

Le liquide céphalo-rachidien ne fournissait donc aucun élément d'orientation au point de vue de l'étiologie du syndrome méningé.

Il ne faisait que confirmer par les chiffres indiqués au manomètre l'existence d'une hypertension intracranienne et la question pouvait se poser de savoir s'il ne s'agissait pas d'une tumeur cérébrale.

La rapide apparition de ce syndrome d'hypertension n'était, cependant, pas en faveur d'un diagnostic de tumeur du cerveau. De plus, le calcul du quotient d'Ayala donnait un résultat qui ne s'accordait pas avec cette hypothèse. Ce quotient était le suivant :

$$Q = 18{,}1 = 55, \ F = 22$$
$$QR = Q \frac{+}{1} F \text{ soit } 18 \frac{+}{55} 22 = 7{,}22,$$

chiffre en faveur d'un état d'hypertension d'origine méningée et non de tumeur cérébrale.

L'*examen du fond de l'œil* ne révélait pas de stase papillaire.

Tout nous ramenait donc à l'hypothèse d'une simple réaction méningée hypertensive. Il restait à en déterminer la cause.

L'hypothèse d'une méningite cérébro-spinale aiguë n'était pas à retenir. On ne relevait aucun signe net qui fût en faveur d'une encéphalite épidémique.

Il ne pouvait s'agir de poliomyélite antérieure aiguë, car il n'existait nulle part de signe de paralysie motrice, bien que le syndrome méningé durât depuis une semaine.

Cependant l'état du malade ne s'améliorait pas.

Au quatrième jour de l'hospitalisation, la céphalée persistait intense, les vomissements étaient fréquents, et B... accusait une sensation vertigineuse constante. L'état d'obnubilation du sujet rendait l'interrogatoire difficile et les renseignements restaient très vagues sur les prodromes de la maladie.

L'examen méthodique fit pourtant découvrir une *carie avancée des deux prémolaires supérieures gauches.* Cette carie s'accompagnait de signes cliniques nets de *sinusite maxillaire gauche :* douleur à la pression du point maxillaire supérieur. Des radiographies aussitôt demandées montrèrent une transparence normale des sinus frontaux et du sinus maxillaire droit : *par contre, un voile accentué du sinus maxillaire gauche et des zones d'opacité irrégulières au niveau des sinus ethmoïdaux et sphénoïdaux.*

L'examen rhinologique révéla une importante malformation des fosses nasales : déviation de la cloison, crêtes et gros cornets moyens et surtout la présence d'un *polype muqueux* symptomatiques d'une *ethmoïdite postérieure gauche avec muco-pus* abondant dans le cavum.

Un nouvel examen du fond d'œil confirma l'absence d'œdème papillaire à droite, mais montra, à gauche, une papille à bords un peu flous, hyperémiés.

On procède à l'ablation des deux prémolaires supérieures gauches cariées.

On ponctionne, d'autre part, le sinus maxillaire gauche, d'où se dégage un liquide purulent extrêmement fétide.

Résection de la tête du cornet moyen gauche et évidement des cellules ethmoïdales polypoïdes.

Pas de tamponnement. Pulvérisations nasales et rétro-nasales.

Quatre jours après ces différentes interventions,

(1) Nous nous bornerons à résumer cette observation qui a été rapportée complètement par M. Fribourg-Blanc (*Journal des Praticiens*, 24 mars 1928, p. 193-195) : Réactions méningées au cours des sinusites d'origine dentaire.

les phénomènes méningés rétrocèdent. Plus de vomissements ; reprise d'un pouls normal à 72 ; apyrexie ; disparition progressive des céphalées, des vertiges, de la raideur de la nuque.

Quinze jours après son entrée à l'hôpital, le malade se levait et paraissait cliniquement guéri.

OBS. III. — Del... Jean, vingt et un ans, est hospitalisé au Service de neuro-psychiatrie du Val-de-Grâce, à la suite de crises convulsives observées à la caserne et considérées comme de nature pithiatique. Il n'avait pas présenté d'accidents convulsifs pendant son hospitalisation du 16 novembre au 5 décembre 1923, mais, au cours de la convalescence qui suivit sa sortie, il fut pris de violents maux de tête et de vomissements qui motivèrent sa réhospitalisation le 14 janvier 1924. On notait alors (Dr Fribourg-Blanc), une céphalée intense à prédominance fronto-pariétale gauche, anorexie, constipation opiniâtre, demi-torpeur, ralentissement du pouls à 62, malgré une température subfébrile : 37°,5-37°,8. Pas de signe lésionnel du système nerveux, mais sensation de voile devant les yeux, surtout à gauche. Liquide céphalo-rachidien clair. Tension : 46 centimètres avant prélèvement, en position assise, 21 centimètres après prélèvement de 25 centimètres cubes. Quotient d'Ayala : $\frac{25 \times 21}{46} = 11,4$; albumine : 0,18 ; sucre : 0,76 ; cytologie normale. Bordet-Wassermann négatif. Pas de germes. Urée sanguine : 0,21. Tension artérielle : 18°,9 au Pachon. Le 15 janvier, l'examen du fond d'œil montre une congestion de deux papilles, dont les veines sont dilatées et les bords un peu flous. État syncopal au cours de l'examen, obnubilation consécutive. Le 17 janvier, persistance de la céphalée, vomissements, état vertigineux, pouls à 60

Le 18 janvier, augmentation des vomissements, céphalée intolérable, pouls à 48-52, raideur de la nuque.

Pensant à la possibilité d'un abcès cérébral d'origine auriculaire, on pratique un examen des oreilles : tympans normaux. Par contre, la rhinoscopie révèle la présence de *muco-pus dans le méat moyen gauche*. Les radiographies, pratiquées suivant les incidences de Hirtz, donnent un *voile très marqué portant sur le sinus maxillaire gauche et s'étendant aux cavités ethmoïdo-sphénoïdales*.

Le 20 janvier, le malade accuse une névralgie faciale gauche paraissant due à une *carie de la première molaire supérieure gauche*.

Cette dent est extraite le 21 janvier et, le lendemain, une *ponction du sinus maxillaire gauche suivie du passage de la râpe est pratiquée* : issue d'un flot de muco-pus après lavage.

Les jours suivants, méchages du méat moyen à la cocaïne-adrénaline, suivis de mouchage. Le malade rejette encore des mucosités louches.

Une semaine à peine après l'application de ces soins, les phénomènes d'hypertension intracranienne diminuent, atténuation rapidement progressive de la céphalée, cessation des vomissements, accélération du pouls à 65.

Le 25 janvier, disparition totale de la céphalée et de la névralgie faciale. Le 28 janvier, guérison clinique complète, amélioration rapide de l'état général.

Le 10 février, de nouvelles radiographies montraient une diminution très sensible de l'obscurité des sinus.

On voit ici clairement la filiation des accidents. La radiographie montre comment l'infection dentaire a gagné d'abord le sinus maxillaire et, de là, s'est diffusée vers les sinus postérieurs.

On comprend, dès lors, la production d'une réaction méningée de voisinage qui demeure aseptique, mais aurait pu évoluer vers une méningite aiguë microbienne si l'on n'était pas intervenu à temps sur le foyer originel.

Cette intervention, d'ailleurs, doit se réduire aux gestes les plus simples, quitte à être complétée ultérieurement *à froid*.

La seule avulsion dentaire suivie de ponctions du sinus maxillaire et de méchages du méat moyen à la cocaïne-adrénaline a suffi à faire céder rapidement les accidents qui résultaient d'un foyer septique non drainé.

OBS. IV. — C... Jean, soldat au 11e cuirassiers, entre dans le service le 17 mars 1932.

Le 15 mars, au soir, a été pris de frissons violents, de rachialgie et de céphalée profonde. Pendant la nuit, il délire.

A l'examen, le 18 *mars*, il accuse encore des douleurs violentes de tête et de courbature. La céphalalgie est surtout marquée au vertex et à la région frontale. Le malade est prostré, hébété, le regard vague, et répond d'une voix lointaine aux questions qu'on lui pose.

L'examen rhinoscopique montre une grosse infection diffuse de la muqueuse rhino-pharyngée avec signes de polysinusite bilatérale ; pus épais, jaune, dans toute l'étendue des deux méats moyens. Traînées de mucosités jaunâtres très adhérentes au niveau du plafond du cavum.

Légère douleur à la pression des sinus maxillaires et frontaux (points sus et sous-orbitaires).

Dents en mauvais état, nombreux chicots. Exsudat épais et verdâtre recouvrant en plusieurs points la gencive des dents supérieures.

Température : 38°,5.

Le 19 *mars*, à la suite de gargarismes, bains de bouche, pulvérisations nasales et rétro-nasales, les muqueuses buccale et rhino-pharyngée se détergent, mais le malade présente toujours une violente céphalée, un certain degré d'hébétude.

Il existe, en outre, ce jour, une légère raideur de la nuque ; les signes de Kernig et de Brudzinski sont très nets.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont plutôt affaiblis des deux côtés et de façon égale.

Pas de signe de Babinski.

Température : 38°.

On pratique une ponction lombaire qui donne liquide clair — pression 35 en position couchée au manomètre de Claude — 1,8 lymphocyte par millimètre cube ; pas de microbes à la culture.

Le 23 mars, l'état méningé est resté stationnaire. Malade toujours hébété, regard fixe. Persistance de la céphalée. Kernig toujours net. Réflexes toujours affaiblis, mais également des deux côtés.

De plus, l'*examen des urines révèle une polyurie nette :* 2l,700 en vingt-quatre heures. Ni sucre, ni albumine.

Le malade accuse, d'autre part, une soif inaccoutumée.

On pratique une nouvelle ponction lombaire : liquide clair — pression 30 en position couchée — 1,6 lymphocyte par champ de cellule de Nageotte ; culture négative. Examen clinique : sucre, 0gr,70 ; albumine, 0gr,30.

On continue le nettoyage des cavités bucco-pharyngées et nasales.

Les chicots sont toujours douloureux avec abcès palatin au niveau de l'incisive médiane droite, dont le refoulement fait sourdre du pus d'une fistule gingivale. On fait pratiquer l'extraction de l'incisive médiane droite.

On ponctionne les deux sinus maxillaires à deux jours d'intervalle. Du sinus droit, sort un gros flocon de pus jaunâtre. Le liquide émergeant du sinus gauche est louche, sans pus véritable. L'examen bactériologique du pus du méat donne, après culture : streptocoques hémolytiques et staphylocoques blancs.

Une radiographie des sinus suivant plusieurs incidences montre un voile marqué des différents sinus, surtout à droite. Le défaut de transparence est surtout intense au niveau des deux régions ethmoïdales et des sinus sphénoïdaux.

La trabéculation alvéolaire des labyrinthes ethmoïdaux a pratiquement disparu. Les angles des sinus sphénoïdaux sont émoussés ; leurs parois sont nettement épaissies et une ombre de périsinusite particulièrement nette double le contour postérieur du sinus droit.

On continue presque quotidiennement méchages adrénalo-cocaïnés des deux méats moyens ; pulvérisations rétro-nasales, suivis de mouchages à la paysanne.

La polyurie, qui a sensiblement diminué après la deuxième ponction lombaire, ne s'élève plus qu'à 1l,800. Elle se maintient aux environs de ce taux pendant douze jours, malgré la chute de la température à 37°,5, et la disparition des signes de réaction méningée. La céphalée persiste également, mais, moins violente, elle prédomine toujours au vertex.

Amélioration progressive jusqu'au 22 avril. Plus de céphalée. Le taux des urines est revenu à la normale (1l,300). L'état des muqueuses rhino-pharyngées est très amélioré. Les méats moyens sont libres de sécrétion. On note encore quelques traînées muco-purulentes au niveau du cavum.

Mise en état de la denture. Extraction de nombreux chicots en plusieurs séances.

A l'interrogatoire, le malade nous dit être sujet aux rhumes de cerveau, avec mouchage abondant, qui s'exacerbent au moindre refroidissement. Pas de spécificité ; une réaction de Bordet-Wassermann a été négative.

Le malade est, le 6 mai, complètement guéri.

Il s'est agi, en somme, d'une réaction méningée aseptique d'origine sinusienne (aspect de périsinusite profonde, polysinusite chronique réchauffée) au cours de laquelle on a constaté une polyurie transitoire avec légère polydipsie.

Obs. V. — G... Léon, sergent garde républicain mobile, entré le 19 novembre 1932 à l'hôpital Bégin pour courbature fébrile.

De garde d'écurie samedi soir, se serait enrhumé.

Depuis, courbature, température à 39°, céphalée violente frontale, nausées. Pas d'épistaxis. Pouls, 80 ; absence de Kernig et de raideur de la nuque, mais photophobie assez marquée.

Le 20 décembre 1932, devant la persistance de la céphalée qui s'accompagne d'un état nauséeux et de constipation, on fait une ponction lombaire. Liquide clair, eau de roche, présentant une tension de 42 au manomètre de Claude et après un écoulement de 12 centimètres cubes.

La numération à la cellule de Nageotte donne 166 *éléments par millimètre cube : formule uniquement lymphocytaire.*

Examen chimique du liquide céphalo-rachidien :

Albumine : 0,10 ; glucose : 1gr,32 ; chlorures, 7gr,31 ; bacilloscopie négative.

A noter qu'après deux lavements, dont le dernier, purgatif, le malade n'est pas allé à la selle.

Le ventre est cependant souple ; très léger gargouillement dans la fosse iliaque droite ; rate à peine perceptible sur deux travers de doigts.

Hémoculture négative.

L'examen rhino-pharyngé montre une rougeur diffuse de la muqueuse pharyngée, avec traînée de mucopus au niveau du plafond et de la paroi postérieure. Examen bactériologique de ses sécrétions : *staphylocoques.*

Gros cornet moyen droit avec mucosités louches dans le méat.

Point douloureux à la pression de la face interne de l'orbite droite (point d'Eving).

Malade sujet à coryzas fréquents à droite.

On pratique méchages des fosses nasales, d'abord à l'aide de gaze imbibée de cocaïne-adrénaline ; les jours suivants, gaze imbibée de sérum physiologique.

Pulvérisations nasales et rétro-nasales suivies de mouchage. Le malade rejette de nombreuses sécrétions par fosse nasale droite, qui soulage de façon nette la céphalée.

Transillumination des sinus frontaux et maxillaires négative.

Le 21 décembre, malade en meilleur état, céphalée nettement diminuée, est allé à la selle. État nauséeux disparu.

Examen oculaire. — Jeu pupillaire normal, absence de diplopie. Photophobie persistante, quoique de moindre intensité.

Fonds des yeux ; papilles, surtout la droite, légèrement congestionnées. Veines un peu plus grosses que normalement.

Il n'existe ni raideur de la nuque, ni signe de Kernig, ni de Brudzinski, mais le malade signale une douleur le long des masses musculaires lombaires, sans doute en rapport avec pouction rachidienne.

Réflexes normaux, quoiqu'un peu lents. Signe de Babinski négatif. Tonicité musculaire normale, absence de contracture.

Le 21 décembre, à la contre-visite, céphalée plus intense, photophobie exagérée. Constipation opiniâtre, qui motive un second lavement de sulfate de soude.

Le 22 décembre, nuit mauvaise, insomnie. Céphalée hémicranienne droite plus intense. Douleurs au niveau des globes oculaires, que le malade accuse profondes.

L'examen clinique ne décèle toutefois pas de signes nouveaux du côté de l'appareil oculaire ou du système nerveux. On pratique une deuxième ponction lombaire :

Tension 29 au manomètre de Claude (donc améliorée sur la première fois).

Après émission de 20 centimètres cubes, elle s'abaisse à 14.

Liquide clair, eau de roche.

163 lymphocytes par champ à la cellule de Nageotte.

Traitement : deux ampoules de salicylate de soude (1 gr.) par voie intraveineuse.

Le 23 décembre, amélioration nette ; céphalée et photophobie en voie de régression.

La deuxième ponction lombaire a donné sensiblement les mêmes résultats que la première : dissociation entre la lymphocytose (163 lymphocytes par champ) et le taux de l'albumine : $0^{gr},10$.

Diminution de l'hyperglycorachie : 1 gramme au lieu de $1^{gr},12$ p. 100.

A la contre-visite, température : $37^{o},8$; tension artérielle : 13,6 ; pouls : 75, au lieu de la bradycardie précédemment notée.

On continue traitement salicylé par voie intraveineuse.

Méchages et pulvérisations nasales et rétronasales.

Le 26 février, apyrexie. Examen ophtalmoscopique : une légère dilatation des veines papillaires persiste.

Le 27 février, troisième ponction lombaire : liquide clair, de tension 26 au manomètre de Claude.

157 lymphocytes à la cellule de Nageotte.

Apyrexie. Reprise de l'alimentation.

Réaction Bordet-Wassermann dans le sang négative.

Urée sanguine : $0^{gr},43$.

Recherche du bacille de Koch pratiquée à deux reprises dans les sécrétions pharyngo-trachéales, également négative.

La *radiographie des sinus* décèle une *obscurité nette des cellules ethmoïdales postérieures droites.*

Les fosses nasales ne contiennent plus de mucosités purulentes. Seule persiste l'hypertrophie du cornet moyen, dont on remet la résection à une période ultérieure, plus favorable.

Le malade quitte l'hôpital le 22 janvier, complètement guéri.

Diagnostic à la sortie ; ethmoïdite chronique droite réchauffée, avec forte réaction méningée, hypertensive et lymphocytose marquée du liquide céphalo-rachidien.

Voici donc un malade, porteur d'une ethmoïdite postérieure chronique droite, de ce fait sujet aux coryzas à répétition et qui, à l'occasion d'une réacutisation de son foyer d'infection paranasal, présente une réaction méningée du type hypertensif avec hypérémie papillaire.

Obs. VI. — C... Jean, vingt-quatre ans, entre, le 17 mars 1932, à l'hôpital du Val-de-Grâce ; la veille, il a accusé de violents frissons, de la rachialgie et une céphalée intenses ; la nuit, il a déliré.

A l'entrée, le sujet se plaint de céphalée violente et de courbature. Il est prostré, hébété, son regard est vague. Le malade répond très difficilement aux questions qui lui sont posées. Le pouls est très rapide (120), la température atteint 40°. On note de la raideur de la nuque, un signe de Kernig et un signe de Brudzinski très nets. Les réflexes rotuliens et achilléens sont affaiblis des deux côtés. Il n'y a pas de signe de Babinski.

L'examen de la bouche montre, sur la voûte palatine, une épaisse fausse membrane gris verdâtre non fétide, assez adhérente. Après l'avoir décollée, il n'y a ni ulcération, ni surface saignante. La dentition est très mauvaise et, sur de nombreux chicots, un exsudat épais et verdâtre recouvre les alvéoles. Le malade mouche une sécrétion muco-purulente très épaisse. Il existe des points douloureux sus et sous-orbitaires.

L'examen rhinologique montre une muqueuse nasale très congestionnée avec présence de pus dans chaque méat moyen, surtout à gauche.

La rhinoscopie postérieure laisse voir une traînée de pus coulant sur la paroi postérieure du pharynx.

Des radiographies confirment le diagnostic de pansinusite d'origine dentaire, à prédominance gauche.

Une ponction lombaire complète l'examen : liquide clair, eau de roche, hypertendu (35 au Claude en position couchée), avec 1,8 lymphocyte par millimètre cube ; $0^{gr},70$ de sucre et $0^{gr},30$ d'albumine par litre. Il n'y a pas de microbes, ni à l'examen direct, ni après culture.

D'autre part, il n'y a pas de bacilles diphtériques dans le prélèvement opéré sur la région palatine et l'examen du pus de la sinusite maxillaire obtenu par ponction montre qu'il s'agit de streptocoques hémolytiques et de staphylocoques.

Le traitement a consisté à pratiquer l'ablation des dents malades, à inciser l'abcès palatin, à ponctionner et laver le sinus maxillaire. Chaque jour, après le méchage cocaïné, le sujet mouche une grande quantité de pus.

En même temps que la pansinusite s'améliore, les

signes méningés régressent et disparaissent bientôt.

Le sujet sort complètement guéri au début de mai 1932.

OBS. VII. — Troubles psychiques de nature hypocondriaque, améliorés nettement par le traitement de la sinusite maxillo-ethmoïdo-sphénoïdale, qui fait disparaître également la légère réaction méningée mise en évidence par l'examen du liquide céphalorachidien.

B..., quarante ans, est soigné, depuis huit ans, pour une sinusite maxillaire bilatérale avec participation fronto-ethmoïdale. Les céphalées très intenses, occipito-pariétales, réapparaissent à intervalles irréguliers, de même que l'évacuation d'un pus verdâtre d'odeur intolérable d'après les dires du malade.

C'est la persistance de ces troubles qui amène le sujet au Val-de-Grâce en janvier 1928. Il est très abattu, se plaint de céphalées continues. L'écoulement nasal est toujours d'importance. Le psychisme est très atteint ; le sujet perd la mémoire, est incapable d'aucune attention ; il travaille très difficilement, il est toujours demi-somnolent ; l'idéation est extrêmement lente. Il est sujet à des accès de nervosité très fréquents.

L'examen local montre une congestion nasale marquée, une hypertrophie du cornet moyen gauche avec présence de pus dans le méat moyen du même côté. L'atteinte des cellules ethmoïdales est très nette des deux côtés, mais paraît plus accusée à gauche.

Des radiographies confirment les résultats de l'examen clinique et révèlent, en outre, l'atteinte des cavités sphénoïdales (obscurité de ces cavités, cernées d'un liséré de périsinusite).

Une ponction lombaire donne issue à un liquide clair, eau de roche, légèrement hypertendu (21 centimètres en position couchée) et contenant, albumine : $0^{gr},10$ p. 1 000 ; sucre : $0^{gr},50$ p. 1 000 ; lymphocytes : 2 par champ.

Au point de vue thérapeutique, on résèque dans un premier temps le cornet moyen gauche et on pratique des méchages cocaïnés.

Mais ce traitement s'avère insuffisant et, en mars 1928, on fait un évidement de l'ethmoïde gauche qui paraît le plus atteint.

La plupart des cellules sont très altérées (fongosités et pus).

L'état du malade s'améliore très nettement ; son esprit devint plus lucide. L'apathie est moins accusée. Au bout de trois semaines, l'écoulement de pus est tari et le sujet sort de l'hôpital sensiblement transformé.



ASPECT CLINIQUE. — La lecture de nos observations montre que le début des accidents est volontiers celui d'une infection à invasion brusque avec température atteignant 39° et même 40°. Dans presque tous les cas, se trouve réalisé un syndrome d'hypertension cranienne plus ou moins complet avec perturbations des fonctions motrices, sensitives ou psychiques, de valeur et d'importance inégales.

La *céphalée* est certainement, de tous les symptômes, le plus constant et qui, parfois, a précédé de longtemps les autres.

D'abord réduite à une sensation de lourdeur, accompagnée parfois de paresse intellectuelle et exacerbée par les efforts physiques, elle réalise ensuite, chez certains malades, ce type de céphalée dite « sphénoïdale » avec douleur au centre de la tête, dont les caractères ont été bien fixés dans ces dernières années.

Chez d'autres, la douleur irradiée se projette à distance, à la région occipitale, vers la nuque et les épaules. Parfois elle prédomine à la fois au vertex et à l'occiput.

Lorsqu'elle est intense, elle s'accompagne parfois d'obnubilation psychique.

Les *vomissements* sont presque toujours du type cérébral, en fusées, mais le fait n'est pas constant. Ils surviennent parfois, seulement, après de nombreux efforts, ou sont remplacés par de simples nausées, n'allant pas jusqu'au rejet du contenu stomacal.

Les malades accusent souvent une *sensation vertigineuse* rendant la démarche incertaine, très lente. Le vertige, dans certains cas, est assez intense pour entraîner la chute.

Céphalée, vomissements, sensations vertigineuses constituent la triade symptomatique commune à la plupart des malades.

D'autres troubles, moins fréquents, il est vrai, ne sont cependant pas exceptionnels :

Les crises convulsives se rencontrent chez certains comme un symptôme précoce, précédant les autres signes de plusieurs mois.

Parfois, ce sont des *phénomènes déficitaires moteurs* qui attirent l'attention (hémiparésie gauche).

Le ralentissement du pouls n'a été observé que d'une façon très inconstante.

Par contre, l'examen révèle presque toujours un certain degré de raideur de la nuque avec signe de Kernig, parfois signe de Babinski, hyperesthésie cutanée.

Quant aux *réflexes tendineux*, ils furent trouvés souvent vifs. Mais nous avons cependant noté chez un malade une diminution généralisée des réflexes tendineux. Cette diminution ou même l'abolition des réflexes tendineux a été signalée par Bériel et Devic : exception-

nelle, surveuant en dehors de toutes les causes habituelles d'abolition, elle serait attribuable au coïncement des racines dans les trous de conjugaison sous l'influence de l'hypertension.

Au point de vue *oculaire*, les sujets déclaraient parfois « voir trouble ». Ce symptôme fut toujours passager et ne s'accompagna pas, sauf dans un cas (stase papillaire), de modifications notables de la papille, parfois seulement un peu congestionnée.

Nous insisterons enfin sur les *troubles du psychisme* que l'on retrouve à des degrés différents chez certains malades. Il existe souvent une torpeur plus ou moins accusée : le sujet n'est pas délirant, mais tout effort, intellectuel ou physique, lui est désagréable. L'interrogatoire est pénible, les réponses sont souvent insuffisantes ; il faut répéter plusieurs fois les mêmes questions. Beaucoup plus rarement, le déséquilibre psychique est encore plus marqué. Il est des cas réalisant, en quelque sorte, la *forme psychique* des états méningés d'origine ethmoïdo-sphénoïdale. Il y a véritablement confusion mentale : le sujet est désorienté dans le temps et dans l'espace. La mémoire est très déficiente. Le champ intellectuel n'est pas détruit : il est voilé.

Le plus souvent, la *rachicentèse* fournit un *liquide céphalo-rachidien* hypertendu, mais parfaitement limpide, sans modification chimique ni cytologique.

Dans certains cas, plus rares, la réaction affecte l'allure d'une méningite aseptique avec polynucléose, albuminose.

Cette méningite aseptique peut être, d'ailleurs, le signe avant-coureur d'une méningite septique diffuse.

On peut même observer (un cas personnel) une véritable méningite lymphocytaire bénigne.

***

Quelle que soit la richesse des troubles qui dénoncent la réaction méningée, c'est toujours, comme nous l'avons déjà dit, la *céphalée* qui domine le tableau clinique. On sait quelle importance — très justifiée, d'ailleurs — ont prise, dans la nosologie moderne, les céphalées dites rhinogènes. Pour expliquer les caractères particuliers de ces douleurs céphaliques et leurs irradiations, Sluder a fait intervenir le système sphéno-palatin et ses connexions avec le système sympathique.

On doit se demander cependant si, dans certains cas, il ne s'agit pas de réaction extrêmement discrète, qui constituerait l'échelon le plus dégradé de ces « états méningés » d'origine sinusienne. L'attention étant attirée sur ce point, il est possible que l'examen soigneux des sinus postérieurs, complété par des radiographies et l'étude du liquide céphalo-rachidien, vienne éclairer l'étiologie d'un certain nombre de ces céphalalgies. Gougerot (1) a, d'ailleurs, signalé des cas de « céphalées fébriles avec ou sans réaction méningée », et ceci apporte un fait confirmatif de notre hypothèse.

***

Conditions d'apparition. — Les conditions dans lesquelles ces réactions méningées apparaissent et se développent semblent en faire des accidents spontanés, d'apparence primitive.

Comme il arrive pour les cellulites orbitaires œdémateuses d'origine sinusienne, elles ne surviennent pas toujours chez les sujets ayant un passé nasal avéré, où la sinusite soit nette et franche.

L'infection des cavités annexes peut être demeurée silencieuse pendant un temps indéfini, ne s'être accusée par aucun désordre de quelque importance et, tout d'un coup, se révéler par des accidents aigus du côté des méninges.

En d'autres termes, la réaction méningée est parfois la première manifestation de la sinusite latente.

Le *radio-diagnostic* permet souvent, dans les cas où l'examen rhinoscopique n'est pas décisif, de déceler la véritable origine des accidents.

Cette sinusite n'est d'ailleurs pas inévitablement de date ancienne. Elle n'est pas nécessairement une sinusite chronique réchauffée.

Elle peut être de date récente. C'est un simple coryza, une poussée d'ethmoïdite congestive, catarrhale, sans conséquences apparentes, qui, subitement, se complique d'une fluxion céphalo-rachidienne dont la gravité contraste avec la discrétion de l'infection causale.

(1) *Paris médical*, nº 9, 31 janvier 1912.

Nous soulignerons également l'importance de l'*étiologie dentaire* ; l'infection des cavités ethmoïdo-sphénoïdales est alors secondaire à l'atteinte du sinus maxillaire.

Le milieu où nous avons eu l'occasion d'observer explique que l'*âge* de nos malades oscille autour de vingt et un ans.

Cette variété de syndrome méningé peut, sans doute, survenir à tout âge, mais c'est incontestablement *chez les enfants* qu'il a chance d'apparaître avec le plus de fréquence.

***

MÉCANISME. — Dans aucune de ces réactions méningées, il n'existait — apparemment du moins — de propagation directe de l'infection du sinus à la méninge à la faveur d'une altération grossière par ostéite ou même d'une perforation véritable.

Ce mode d'envahissement se rencontre de préférence dans les cas de méningite suppurée. Nous avons eu l'occasion d'en rapporter (1) un bel exemple récemment. Il s'agissait d'un cas de méningite plastique de la base étendue de l'hexagone de Willis à la protubérance chez un sujet atteint d'un syndrome constitué par de la céphalée, une amaurose presque complète avec stase légère, par des signes d'hypopituitarisme et, à la radiographie, un élargissement de la selle turcique dans tous les sens ; des accidents méningés aigus emportèrent brutalement le malade.

A l'autopsie, on constatait, en dehors des lésions de méningite aiguë de la base, un feutrage d'adhérences filamenteuses enrobant les nerfs optiques et le chiasma et les fixant à la base du cerveau. Une fois enlevée l'hypophyse, augmentée de volume, on découvrait, dans la selle turcique agrandie, une perforation de la paroi postéro-supérieure du sinus sphénoïdal, arrondie, de la dimension d'une tête d'épingle, donnant accès dans les sinus sphénoïdaux « habités », remplis de polypes muqueux et d'une bouillie puriforme. Il existait, en un mot, une véritable ostéite du plancher de la selle turcique, expliquant la facilité avec laquelle l'infection s'était propagée à la face endocranienne à la base et avait, à la faveur d'une réacutisation, amené rapidement la mort au milieu d'un syndrome de méningite aiguë.

A l'examen bactériologique des exsudats méningés comme du pus sinusien, on avait trouvé un streptocoque hémolytique.

A noter que rien du vivant du malade n'avait attiré l'attention sur les sinus.

Mais quand l'inflammation n'est pas à ce point développée et n'a pas eu le temps de créer des lésions d'ostéite, quand elle se réduit à la présence de pus en cavité close (*empyème clos*) ou même à une simple hypertrophie réactionnelle de la muqueuse, cette infection, qui évolue à bas bruit, souvent pendant des mois, sinon des années, entretient un certain degré de stase, de congestion dans le voisinage immédiat, qui n'est pas sans entraîner une répercussion sur toute la circulation du territoire méningo-encéphalique adjacent, reposant directement sur le sinus infecté.

Les méninges, et l'arachnoïde, en particulier, au contact de ce foyer infectieux, même atténué, réagissent, suivant des modalités variables : hyperproduction de liquide céphalo-rachidien, adhérences, placards d'arachnoïdite.

Aussi bien, l'action des sinusites et même des lésions cavaires sur les méninges basales est-elle grandement facilitée : 1° par la continuité du réseau lymphatique des fosses nasales avec les espaces sous-arachnoïdiens et 2° par la richesse des communications veineuses.

***

VOIE LYMPHATIQUE. — Si les connexions lymphatiques des sinus sphéno-ethmoïdaux avec les méninges sont encore imparfaitement connues, par contre, il est établi que les vaisseaux lymphatiques des cellules ethmoïdales communiquent à travers les parois papyracées d'une cavité à l'autre et avec les lymphatiques des fosses nasales (Marc André). De même, il existe des communications des lymphatiques des sinus maxillaires et frontaux avec ceux de la muqueuse pituitaire, dont le réseau sinusien n'est, en somme, qu'un diverticule.

D'autre part, on sait, depuis les études de Schwalbe, de Key et Retzius, de Cunéo et André, que des gaines lymphatiques péri-nerveuses traversent en grand nombre la

(1) G. WORMS, Syndrome oculo-hypophysaire consécutif à une sinusite sphénoïdale. Examen anatomo-pathologique (*Archives d'ophtalmologie*, mars 1936).

voûte des fosses nasales et communiquent avec l'espace sous-arachnoïdien.

Monier-Vinard (1), qui a repris récemment l'étude de ces relations de contiguïté entre les lymphatiques exocraniens et l'endocrâne, a constaté que, chez l'animal vivant la matière colorante inerte, injectée dans l'espace sous-arachnoïdien du cerveau, non seulement diffusait rapidement tout au long de l'axe cérébro-spinal, mais encore imprégnait la muqueuse des cornets supérieurs et se retrouvait dans les ganglions lymphatiques péripharyngiens et prélombaires.

Monier-Vinard observe, en outre, que, si la circulation dans les canaux lymphatiques se fait, à l'état normal, dans un sens donné, il n'en est plus de même à l'état pathologique. Sous l'influence de l'inflammation, le cours normal de la lymphe peut être interrompu dans des canaux aboutissant à des territoires lympho-ganglionnaires bloqués : d'où un reflux rétrograde vers les organes profonds.

Il n'est pas douteux que des réactions méningées d'origine rhino-sinusienne puissent trouver leur explication dans un processus de cet ordre.

Voie veineuse. — Mais plus vraisemblable encore est la voie de transmission inflammatoire par les nombreux et fins pertuis veineux qui traversent les parois osseuses et unissent le revêtement muqueux des sinus à la dure-mère.

L'étude du système veineux est plus facile que celle des lymphatiques. Les résultats sont plus nets.

Si, après une injection forcée du bulbe de la jugulaire en direction de la base du crâne, on détruit par corrosion la dure-mère correspondante, on se rend compte que la portion de crâne entourant le sphénoïde apparaît alors sous l'aspect d'un lit solide de vaisseaux veineux.

C'est à peine si, dans cette région, le squelette est visible en certains points isolés, tant sont nombreux et entrelacés les plexus veineux de la base. Or ces minuscules canaux veineux sont inclus dans la couche dure-mérienne, qui, elle-même, est intimement adhérente à l'os par l'intermédiaire d'une très fine membrane périostée.

(1) Monier-Vinard, Radiculite cervicale, méningite séreuse et paraparésie consécutive à une adénite rétro-pharyngienne (*Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 10 juin, 1932, Thèse Porin, Paris, 1933).

On comprend, dès lors, avec quelle facilité les vaisseaux malades de la sous-muqueuse sphénoïdale passant à travers l'os dans les veines du plexus basal pourront porter l'infection à leur niveau.

On peut affirmer que la voie veineuse s'ouvre largement à la propagation de l'infection des sinus postérieurs aux méninges de la base.

Aussi bien, la *radiographie* met-elle parfois admirablement en évidence ce processus d'envahissement péricavitaire, auquel nous avons réservé le nom de *périsinusite* (2). Elle montre alors nettement l'ombre épaissie des contours sinusiens, faite de la congestion, de l'infiltration des divers plans intermédiaires entre la cavité sinusienne et la méninge molle (muqueuse, paroi osseuse, dure-mère).

En somme, la crise d'hypertension céphalo-rachidienne n'est pas autre chose qu'une poussée fluxionnaire au contact d'un foyer infecté, une *véritable périsinusite*, en tout comparable aux poussées de cellulite œdémateuse de la cavité orbitaire.

La même explication vaut, d'ailleurs, pour certaines modalités d'*arachnoïdite opto-chiasmatique*, du type adhérentiel ou kystique.

***

Cette notion comporte, comme sanction *thérapeutique*, la nécessité d'un traitement rhino-sinusien, visant à l'aération et au drainage des cavités infectées.

Ce traitement, associé aux ponctions lombaires, suffit souvent à faire disparaître des accidents qui en avaient imposé au premier abord pour un début de méningite aiguë ou tuberculeuse.

Dans certains cas, plus graves, d'épendymite et d'arachnoïdite opto-chiasmatique, le traitement direct des lésions endocraniennes pourra nécessiter certaines interventions, dont Cl. Vincent s'est fait, en France, le protagoniste convaincu.

On trouvera dans les rapports de H. Claude (3), de D. Petit-Dutaillis (4), et dans ceux, tout

(2) Hirtz et Worms, Des « périsinusites » profondes, leur image radiologique, leur valeur clinique (*Annales des maladies de l'oreille, du larynx, du nez et du pharynx*, 1924).

(3) H. Claude, L'arachnoïdo-piemérite séreuse cérébrale.

(4) D. Petit-Dutaillis, Traitement chirurgical des méningites séreuses (*XIIIe Réunion neurologique internationale*, mai 1933).

récents, de H. et R. Bourgeois et Lapouge, de Cl. Vincent (1), de Puech et H. Berdet, une étude complète de ce chapitre de thérapeutique médico-chirurgicale.

***

Mais la notion de ces réactions méningées légères d'origine rhino-sinusienne offre également un grand intérêt doctrinal.

Elle vient éclairer la genèse de certains états infectieux avec syndrome méningé qui, jusque-là, échappaient à toute explication étiologique.

Chez les enfants surtout, où la méninge est d'une telle sensibilité aux moindres foyers de voisinage, il suffira parfois de bien visiter le nez et ses annexes pour découvrir la cause d'une pseudo-méningite tuberculeuse, qui guérit en quelques jours.

Babonneix eut cette heureuse surprise : au cours d'une ethmoïdite aiguë d'origine grippale, un enfant présente des symptômes alarmants qui en imposent pour une détermination bacillaire de pronostic fatal et qui cédèrent à un simple traitement rhino-sinusien.

De même, il faudra penser à l'origine sinusienne possible d'un certain nombre de cas de *méningites lymphocytaires bénignes*.

Loin de nous la pensée de vouloir faire rentrer dans le cadre rhinogène toutes ces méningites curables, dont un grand nombre d'exemples ont été rapportés dans la période contemporaine (Grenet, Widal, Lemierre et Cotoni, Kindberg, Laubry, Foix, Parvu, Rist, Rolland, Apert, etc...).

Sans doute convient-il d'incriminer souvent l'intervention d'un virus tuberculeux atténué, une forme particulière d'encéphalite épidémique, la paralysie infantile (Netter), la méningite cérébro-spinale (Lemierre, Dopter).

Toutefois, il faut souligner, comme l'ont fait Rist, Jacob et Pagniez, le caractère épidémique de ces méningites bénignes.

On conçoit que les sinusites postérieures, à symptomatologie fruste, si fréquentes au cours des épidémies de grippe, puissent être responsables de méningites bénignes.

Nul doute que l'emploi des moyens modernes d'investigation radio-rhinologique ne vienne souligner l'importance de cette étiologie.

***

Il est, enfin, une affection au cours de laquelle il y aurait intérêt à vérifier systématiquement l'état des sinus de la face. *C'est la méningite cérébro-spinale.*

Avec notre regretté camarade Zœller (2), nous avons déjà attiré l'attention sur ce point.

Si l'on explore soigneusement les sinus des méningitiques ou des convalescents, on trouve des localisations sinusiennes avec une grande fréquence (huit fois sur dix) (3). Ces lésions sont variables en étendue et en intensité : les unes discrètes, simple inflammation superficielle de la muqueuse, se caractérisent par une rhinorrhée peu abondante, la présence de mucosités au niveau du méat moyen et quelques sécrétions au plafond du cavum, un gros cornet moyen luisant ou polypoïde, une légère transparence à la diaphanoscopie. Dans tous ces cas, l'examen radiologique achève d'emporter la conviction en montrant des ombres caractéristiques. Dans d'autres cas, plus rares, il s'agit d'une inflammation plus intense dont l'existence est aisément établie par l'ensemble des signes physiques et fonctionnels habituels : pus dans le méat moyen, aspect sombre des sinus à la transillumination et à la diaphanoscopie, ponction positive.

La prédominance des atteintes de la région ethmoïdo-sphénoïdale s'affirme avec une grande netteté. Tous les sujets chez qui ces localisations ont été constatées étaient des porteurs de germes et présentaient, à des degrés divers, de la rhino-pharyngite. L'un d'entre eux hébergeait du méningocoque depuis six mois ; un autre avait fait plusieurs rechutes de la maladie.

La notion de fréquence des sinusites dans

(1) *Revue d'oto-neuro-ophtalmologie*, juin 1936.

(2) G. Worms et Ch. Zœller, L'état des sinus dans la méningite cérébro-spinale (*Comm. Soc. française d'oto-laryngologie*, 1924).

(3) Embleton (Peters *Lancet*, vol. I, 1915) ont considéré qu'un empyème sphénoïdal était la source de la persistance d'une méningite cérébro-spinale épidémique.

De même, Musgrave Woodman signale deux cas de méningite cérébro-spinale où il trouva les ethmoïdes pleins de pus (*The Journal of laryngology and otology*, juillet 1924, et *Annales d'oto-rhino-laryngologie*, juin 1924, p. 923).

la méningite cérébro-spinale mérite d'être mieux connue.

On sait que la rhino-pharyngite est un symptôme banal, le plus constant, le premier en date et souvent aussi le plus durable dans cette maladie.

Or l'expérience montre qu'un grand nombre de coryzas, que beaucoup de pharyngites d'allure chronique sont entretenus par des sinusites qu'on ne diagnostique pas.

Les sinus constituent les réservoirs où s'alimente l'infection du rhino-pharynx. La rhinopharyngite est fonction de la sinusite postérieure.

La connaissance de ces sinusites de la méningite cérébro-spinale présente également uni ntérêt pathogénique (1). Certains auteurs pensent que le méningocoque gagne directement les méninges par les vaisseaux lymphatiques qui traversent la lame criblée de l'ethmoïde ou par la gaine sous-arachnoïdienne des filets nerveux du nerf olfactif. Ce que nous savons de la participation des sinus à l'infection, de l'intensité et de l'étendue possibles de leurs lésions, ne permet-il pas de se demander si, là, ne se trouve pas la source des complications méningées, sans qu'il soit nécessaire de faire appel au stade intermédiaire de la septicémie (2) ? Autrement dit, la lésion des sinus n'est-elle pas la lésion essentielle, la seule qui puisse être considérée comme cause suffisante de la méningite ?

L'existence de ces foyers sinusiens, souvent méconnus et, par suite, négligés, permettrait enfin d'expliquer ces reprises, ces rechutes sous forme de poussées fébriles, parfois cachectisantes. Elle permettrait de comprendre également, dans les cas plus bénins, ce catarrhe rhino-pharyngé qui fait les porteurs désespérément chroniques, qu'aucune des manœuvres classiques de désinfection ne parvient à tarir et qui offre pour les collectivités un si grave danger de contagion.

(1) Ch. Dopter, La pathogénie de la méningite cérébro-spinale. Ses inconnues (*Paris médical*, n° 22, mai 1937, p. 469).

(2) La sinusite suppurée, dans la méningite cérébro-spinale, peut d'ailleurs constituer par elle-même le foyer d'origine d'une septicémie méningococcique.

Dans l'une de nos observations (Commun. à la *Soc. franç. d'oto-laryngologie*, 1924), on notait les parois osseuses des sinus participant à l'inflammation. A la place des délicates travées dessinant les aéroles ethmoïdales, on trouvait un os fongueux, rouge, plein d'une bouillie purulente. *Il existait, en outre, de la thrombose des canaicules veineux allant aux sinus coronaires.*

SUR LE SYNDROME D'HYPERTENSION CRANIENNE :

VALEUR LOCALISATRICE DE SES ÉLÉMENTS ET DE CERTAINES DE SES FORMES (1)

PAR

le Pr J.-A. BARRÉ

Les tumeurs cérébrales se traduisent ordinairement par deux séries de manifestations : un syndrome commun, syndrome d'hypertension cranienne, et des syndromes particuliers, syndromes topographiques.

Le syndrome d'hypertension cranienne est décrit d'une manière à peu près uniforme par les auteurs. Il est constitué, disent les uns : 1° par des *signes de présomption :* céphalée avec ou sans vomissements, somnolence, état psychique particulier, troubles sensoriels et convulsions ; 2° par *des signes de certitude :* stase papillaire et augmentation de la tension du liquide céphalo-rachidien ; en plus de la céphalée et des vomissements, en plus des vertiges, de la stase papillaire et de l'hypertension du liquide céphalo-rachidien avec hyperalbuminose de ce liquide, d'autres auteurs y font entrer des troubles variés tels que : troubles psychiques, crises épileptiformes, signes infundibulo-tubériens, troubles de l'olfaction et de la gustation, troubles du pouls, de la respiration, de la température et d'autres encore.

Ces descriptions, qui pouvaient paraître pleinement satisfaisantes, il y a quelque vingt ou trente ans, méritent actuellement certaines critiques. Des expériences récentes et innombrables ont montré, en effet, que l'interprétation schématique que nous avons rappelée ne correspond pas exactement aux faits observés.

(1) Travail de la Clinique neurologique de la Faculté de médecine de Strasbourg.

Les neurologistes savent qu'il peut exister un syndrome d'hypertension cranienne sans tumeur, et que de nombreuses tumeurs cérébrales peuvent ne pas lui donner naissance, pendant longtemps au moins, et même quand elles sont volumineuses. Cette notion, qui commence à se répandre, est très utile et on ne saurait trop en souligner l'intérêt pratique.

Mais l'idée que nous voudrions surtout exposer et défendre dans cet article, particulièrement destiné à des médecins non spécialisés en neurologie, c'est qu'il ne faut pas considérer le syndrome classique d'hypertension cranienne comme traduisant exclusivement l'existence d'une tumeur, et croire qu'il ne peut apporter aucune indication sur son siège. Nous pensons, en effet, qu'il n'est plus admissible de séparer complètement, comme on l'a fait jusqu'à présent, le syndrome général d'hypertension et les syndromes de la localisation. Nous espérons montrer que l'analyse un peu poussée des divers éléments du syndrome d'hypertension et l'interprétation des diverses formes que ce syndrome affecte peuvent apporter de précieuses lumières pour le diagnostic du siège de la tumeur.

En pratique, comment procède-t-on d'ordinaire en face d'un sujet qui vient d'exprimer une série de plaintes évoquant l'idée d'une tumeur, ou à la fin de l'examen objectif qui a suivi l'exposé oral ? On fait un premier triage, et l'on met d'abord à part les signes d'hypertension : céphalée, vomissements, stase, vertiges, troubles psychiques, hypertension du liquide céphalo-rachidien, etc... Ayant retiré ce premier groupe de l'ensemble des documents recueillis, on tâche de trouver dans ce qui reste les éléments suffisants pour arriver à un diagnostic de siège.

Cette façon de procéder n'est peut-être pas la meilleure : elle peut laisser dans le doute, alors que parfois l'utilisation autrement conduite des faits consignés conduirait à un diagnostic précis ; elle peut mener à l'erreur, quand une conclusion exacte eût été facile à tirer, si — ayant rompu avec l'habitude classique — on avait songé à employer pour le diagnostic topographique, certains signes qui avaient déjà servi au diagnostic de tumeur en général, et que l'on avait mis de côté.

Cette critique générale étant faite, nous devons maintenant fournir quelques exemples qui en établiront le bien-fondé et l'intérêt pratique. Dans ce but, nous pourrions nous borner à reproduire ceux que nous avons déjà publiés depuis une dizaine d'années ou certains passages d'une communication faite à Milan sur ce sujet, en 1934 (1) ; mais peut-être sera-t-il plus utile de présenter un court résumé synthétique de nos réflexions sur ce thème, largement développées ailleurs.

1° Utilisation pour le diagnostic topographique de chacun des éléments du syndrome d'hypertension cranienne. — *a.* **Céphalée.** — Le premier de ces éléments que nous venons de considérer est la céphalée. On a décrit une céphalée des tumeurs, en lui donnant un petit nombre de caractères : telles la persistance, l'exaspération sous forme de crises atroces et la résistance aux antinévralgiques ordinaires, qui sont assez propres, en effet, à la céphalée de l'hypertension — mais en y ajoutant toute une série de caractères secondaires que l'on rapporte aussi à la céphalée de la tumeur en général, alors qu'ils traduisent souvent sa topographie particulière.

Il importe donc de préciser, autant que cela est possible, les autres qualités de la céphalée, celles qui peuvent renseigner sur le siège de la tumeur, et, en particulier, son degré au moment de l'examen, celui ou ceux qu'elle a eus dans le passé, la durée de ses phases, ses arrêts et ses reprises, ce qui l'influence, sa localisation primitive, à droite ou à gauche, en avant ou en arrière, son mode d'extension, vers le front, l'occiput ou la région cervicale, sa topographie secondaire, sa zone fixe et ses zones variables. Il est essentiel également de savoir quand et sous quelle forme elle a débuté, et de combien elle a précédé ou suivi tels ou tels autres éléments du syndrome général d'hypertension ou des syndromes topographiques coexistants.

Parmi les types de céphalée de valeur topographique qui viennent d'abord à l'esprit, nous devons citer les douleurs plus ou moins fixes, surtout marquées sur une région donnée du crâne ou sur la moitié de la tête où se trouve la tumeur, coïncidant avec une céphalée diffuse ; nous pensons également aux douleurs à

(1) J.-A. Barré, Situation actuelle du neurologiste devant la question des tumeurs cérébrales (*IIe Congrès de la Société italienne de radio-neuro-chirurgie; Rivista oto-neuro-ophtalmologica*, vol. XII, fasc. 3, 1935).

type pulsatile, qui traduisent souvent, par leur siège maximum et leur type, la localisation, l'existence d'un abcès ou d'une tumeur vasculaire, même quand elles accompagnent une céphalée généralisée qui risque de les masquer, etc...

Mais il est des céphalées plus intéressantes à considérer, parce que moins connues, et *a priori* trop vagues pour qu'on en puisse tirer une indication topographique quelconque.

Bien des fois, par exemple, nous avons entendu des malades nous dire : « J'ai d'abord souffert dans le front, au-dessus des yeux, autant à droite qu'à gauche, et c'est seulement plusieurs mois après que j'ai commencé à ressentir des douleurs dans l'occiput, qui descendaient jusque dans la nuque, au moment des paroxysmes ; toutefois, je souffre maintenant dans toute la tête et même dans le cou. » Au début, nous pensions que ce tableau, où toutes les régions étaient tour à tour incriminées, ne comportait aucune déduction. Mais, ayant observé qu'il coïncidait souvent avec une tumeur de l'aqueduc ou du quatrième ventricule, nous avons pensé qu'on pourrait voir, dans les douleurs frontales du début, l'expression de la dilatation précoce des ventricules latéraux par oblitération de l'aqueduc, dilatation qui pressait alors les pôles frontaux contre la dure-mère — et dans la douleur occipitale et nuquale un peu plus tardive, un autre signe, plus direct, de la tumeur du quatrième ventricule.

Récemment, nous avons observé un sujet atteint d'hypertension cranienne : céphalée, vomissements, stase papillaire, hypertension du liquide céphalo-rachidien. Il avait des crises fréquentes pendant lesquelles il portait fortement la tête en arrière et gémissait. On pouvait penser à une tumeur de la fosse postérieure ; cependant, les réactions vestibulaires gardaient un type à peu près normal, et les seuils ne différaient pas d'un côté à l'autre. Ce premier fait nous porta au doute ; mais l'analyse de la céphalée montra que celle-ci était presque uniquement frontale et d'ailleurs terrible ; et que, sauf au moment des paroxysmes, elle épargnait complètement la région occipitale. Nous utilisâmes ce fait pour diminuer encore la vraisemblance d'une localisation à la fosse postérieure, et nous pensâmes que les ventricules latéraux étaient fortement dilatés par une tumeur du troisième ventricule ou de la région directement voisine. L'intervention justifia complètement ce diagnostic.

Nous pourrions multiplier les exemples. Mais ceux que nous venons de citer nous paraissent démontrer suffisamment le bénéfice que l'on peut trouver dans certains cas à analyser la céphalée, et à l'utiliser pour le diagnostic de localisation après lui avoir fait jouer son rôle comme élément du syndrome hypertensif.

b. **Vomissements, vertiges, etc.** — Ces autres facteurs fréquents du syndrome général des tumeurs du cerveau mériteraient d'être considérés spécialement, et comporteraient des remarques tout à fait semblables à celles que nous venons d'exposer pour les céphalées. Certains types de vomissements et de vertiges figurent, en effet, dans le syndrome d'hypertension, en même temps qu'ils constituent, quand ils affectent tels ou tels autres types maintenant mieux connus, des signes de localisation du plus haut intérêt, et parfois des éléments indicateurs précoces d'une topographie précise : le plancher du quatrième ventricule ou les régions voisines.

Les troubles psychiques variés, les crises épileptiformes, les signes infundibulo-tubériens, les troubles de l'olfaction et de la gustation, du pouls et de la respiration, etc..., que l'on fait aussi entrer dans le syndrome général de l'hypertension cranienne, peuvent bien exister, en effet, sans qu'aucune localisation directe ou de voisinage n'intéresse spécialement le pôle préfrontal, la région motrice, etc..., mais leur discrétion ordinaire dans ce cas ou leur rareté devraient conduire à un remaniement du syndrome général de l'hypertension.

Nous pensons qu'il serait préférable de réduire le nombre des signes subjectifs et objectifs de l'hypertension intracranienne, et de n'y faire entrer que certaines céphalées, certains vomissements, la stase papillaire, l'hypertension du liquide céphalo-rachidien et ses conséquences sur les sutures qu'elle disjoint chez l'enfant, sur les os du crâne qu'elle raréfie par places, sur les nerfs craniens et les racines rachidiennes dont elle peut, avec le temps, réduire l'activité conductrice ou réflexe. Il serait plus logique, croyons-nous, et plus conforme à la réalité clinique, de considérer les éléments que

nous proposons d'enlever à ce syndrome général : la majorité des troubles psychiques, des troubles de l'olfaction, etc..., comme des signes de localisation — vrais ou trompeurs — et d'en discuter la valeur à propos du diagnostic topographique.

Utilisation pour le diagnostic topographique du caractère discordant des éléments du syndrome d'hypertension. — On observe parfois des sujets chez lesquels les divers éléments essentiels du syndrome d'hypertension ont débuté presque en même temps, et ont acquis les uns et les autres un léger, un moyen ou un haut degré : fortes céphalées généralisées, forte hypertension du liquide céphalo-rachidien, forte stase : les éléments sont de degré concordant ; on a souvent affaire, alors, à une méningite séreuse, post-traumatique ou non. Ce syndrome mérite vraiment sa désignation de syndrome d'hypertension.

Mais bien plus souvent, — dans la grande majorité des cas, peut-on dire, — cette concordance fait défaut. Il y a discordance entre les degrés des éléments du syndrome. Quand celle-ci est peu accentuée, il est prudent de n'en pas tenir un compte trop net ; mais, quand elle s'affiche, on doit la considérer avec le plus grand intérêt au lieu de la négliger complètement, comme on le fait trop souvent. On accepte avec trop de facilité, croyons-nous, l'idée classique que l'on pourrait formuler ainsi : « Un syndrome est rarement complet ; même si tel ou tel de ses éléments essentiels fait défaut, sa valeur n'en est pas diminuée. » A ne considérer ici que le syndrome d'hypertension cranienne, nous pensons que cette proposition mérite une forte critique, et nous formulerions volontiers la contre-proposition suivante : « Quand le syndrome d'hypertension est composé d'éléments de degré nettement discordant, ou encore quand un ou plusieurs facteurs font défaut, il ne doit plus être considéré uniquement comme syndrome d'hypertension, mais surtout comme syndrome topographique. »

Examinons tour à tour quelques exemples de ces syndromes discordants et de ces syndromes partiels d'hypertension.

a. **Syndromes discordants.** — Nous avons publié, en février 1933 (1), l'observation de deux malades qui présentaient une forte stase papillaire bilatérale — une stase énorme même pour l'un d'eux — de la céphalée, de l'hypertension du liquide céphalo-rachidien. Devant le degré de la stase, et bien que la vision fût encore normale, on nous pressait d'agir. Nous prîmes sur nous d'attendre, pour deux raisons : 1° parce que tous les phénomènes s'étaient développés rapidement à la suite d'un épisode infectieux léger mais certain, et 2° parce que le syndrome était fortement discordant ; en effet, si la stase était bilatérale et d'un fort degré, la céphalée frontale, pourtant constante, était relativement légère ; d'autre part, il n'y avait pas de vomissements ; enfin, malgré la stase énorme, et bien que la communication des cavités céphaliques et rachidiennes fût libre, la tension du liquide céphalo-rachidien était seulement de 31° en position couchée, c'est-à-dire relativement peu considérable. Nous surveillons les malades, et peu à peu nous constatons que les phénomènes pathologiques s'atténuent ou disparaissent, en même temps que la stase s'affaisse complètement ou à peu près complètement en quelques mois. Revus dix-huit mois et deux ans après, les malades ne présentent plus aucun signe d'hypertension. Il s'est agi probablement d'une forme d'encéphalite, et c'est en nous basant en grande partie sur le type discordant du syndrome d'hypertension que nous avons épargné une trépanation à ces deux malades.

Des cas semblables ont été publiés, et notamment par notre collègue, le professeur Merklen et son élève Israël (2), qui ont bien voulu noter qu'ils avaient utilisé avec succès la *règle des discordances* dont nous avions parlé.

Ces exemples, et d'autres qui figurent dans la littérature, portent donc à penser qu'il y a lieu de s'étonner des discordances de degré des signes qui constituent le syndrome d'hypertension cranienne, et non de les accepter comme un fait négligeable. Ils montrent aussi qu'ils conduisent parfois à un diagnostic autre que celui de la tumeur. Dans plusieurs des cas de « fausses tumeurs du cerveau » de Cushing, cet état discordant du syndrome d'hypertension existait ; reconnu à temps et interprété comme il convient, il permet parfois d'empêcher une

(1) *Revue Neurologique* 1933, tome I, pages 205 et suiv.

(2) Professeurs MERKLEN et ISRAEL, Stase papillaire bilatérale avec hypertension du liquide céphalo-rachidien, sans tumeur ni néphrite (*Bulletin médical*, 21 avril 1934).

trépanation malgré une stase papillaire impressionnante. Toutefois, les sujets qui le présentent doivent être surveillés de près jusqu'au moment où les signes inquiétants disparaissent. La connaissance de ce syndrome d'hypertension à éléments discordants est, en effet, trop récente pour qu'on puisse dès maintenant se départir d'une certaine circonspection en leur présence.

b. **Syndromes partiels d'hypertension cranienne.** — Si les syndromes d'hypertension cranienne à éléments discordants conduisent souvent à un autre diagnostic que celui de tumeur, les syndromes partiels d'hypertension peuvent être utilisés dans un grand nombre de cas, non plus seulement pour le diagnostic général des tumeurs, mais pour leur localisation.

Voici quelques exemples observés à la clinique :

Dans certains cas de tumeurs du troisième ventricule, nous avons noté une stase marquée et bilatérale, une hypertension nette du liquide céphalo-rachidien, avec une absence totale de céphalée et de vomissements.

Dans plusieurs cas de tumeur de l'aqueduc, la stase et la céphalée étaient intenses, alors qu'on ne trouvait aucun vomissement, et même aucune nausée, ni aucune hypertension du liquide céphalo-rachidien. On comprend d'ailleurs fort bien l'existence d'un pareil syndrome partiel, mais on ne peut en tirer parti qu'en s'étonnant d'abord de ne pas trouver la série des éléments qui accompagnent ordinairement la stase et la céphalée, et en admettant ensuite que le syndrome d'hypertension incomplet puisse avoir la valeur d'un syndrome topographique.

Les tumeurs du plancher du quatrième ventricule se manifestent parfois pendant un temps assez long uniquement par des vomissements, « vomissements isolés » de type cérébral, bien connus depuis Cushing. Il n'existe aucune stase, aucune hypertension du liquide céphalo-rachidien pendant une certaine période qui est justement la période favorable au point de vue chirurgical.

Dans les tumeurs du triangle inférieur du quatrième ventricule, on peut n'observer pendant des années qu'une céphalée postérieure, qui se complique plus tard de maux de tête frontaux, et qui ne s'accompagne ni de stase, ni d'hypertension du liquide céphalo-rachidien.

Nous pourrions multiplier ces exemples, mais nous pensons que ceux-ci suffisent à établir le bien-fondé de la proposition que nous avons formulée plus haut.

La plupart des formes de ces *syndromes discordants* et de ces *syndromes partiels* d'hypertension cranienne sont d'explication facile ; l'expérience ayant montré, un assez grand nombre de fois déjà, qu'ils comportent bien une signification spéciale topographique, les neurologistes tablent maintenant sur eux, mais ils doivent procéder avec prudence encore.

En effet, si, dans le but de nous attacher exclusivement à un sujet restreint, nous n'avons parlé jusqu'ici que d'enquête clinique et du seul syndrome d'hypertension, il va sans dire que les déductions topographiques que nous avons eues en vue ne prennent leur valeur complète qu'après avoir été consolidées par d'autres examens neurologiques, et par telle ou telle investigation mécanique, dont on aura au préalable supputé l'intérêt et envisagé la nocivité possible.

Nous devons enfin ajouter qu'auprès de ces formes discordantes et partielles du syndrome d'hypertension, dont nous comprenons assez bien, en général, la signification topographique, il en est quelques autres, que nous appellerons provisoirement *paradoxales*, parce qu'elles nous étonnent même quand nous connaissons le siège de la tumeur qui leur a donné naissance, et parce qu'elles sont composées d'éléments inverses de ceux qu'il paraissait logique d'attendre. Comme exemple de ces formes paradoxales, nous citerons celui que nous avons observé chez un sujet atteint de tumeur des tubercules quadrijumeaux. En plus du syndrome oculo-papillaire classique, il existait une hypertension marquée du liquide céphalo-rachidien (de formule normale d'ailleurs), et une absence totale de stase papillaire, jusqu'à la mort du sujet, alors que l'existence de stase papillaire et l'absence d'hypertension du liquide céphalo-rachidien nous eût paru si naturelle. Des faits de cet ordre doivent être signalés, même quand on en aperçoit mal l'explication.

Le sens de beaucoup de groupements symptomatiques nous échappe encore ; ils revêtent

souvent à nos yeux un caractère paradoxal, mais ce caractère disparaîtra probablement quelque jour quand nous aurons du mécanisme de certains éléments du syndrome d'hypertension une compréhension plus exacte.

A ces remarques, dont la présentation n'a visé qu'à rapprocher dans une vue d'ensemble des faits consignés de divers côtés par beaucoup d'auteurs et à préparer une modification dans la présentation classique de la symptomatologie des tumeurs du cerveau, nous voudrions ajouter une dernière suggestion : lors d'un Congrès qui avait pour objet l'étude du *Syndrome des traumatiés craniens*, nous avions formulé l'idée que ce syndrome général méritait d'être morcelé en plusieurs groupements particuliers traduisant chacun la souffrance d'une région donnée. Aujourd'hui, à propos du *Syndrome d'hypertension cranienne*, nous arrivons à peu près à la même conclusion. Par voie de généralisation, nous nous demandons si le mode de description de nombreux chapitres de la pathologie, qui consiste à présenter pour chacun d'eux un syndrome général et des syndromes locaux, n'est pas un peu trop schématique et en quelque sorte périmé, et n'aboutit pas avant tout à donner aux débutants de fausses idées claires qui masquent parfois les problèmes à résoudre. Mais nous nous bornons aujourd'hui à cette amorce d'une discussion dont l'avenir établira peut-être qu'elle mérite de retenir l'attention et de susciter un large débat.

En conclusion, et pour n'envisager que la partie essentielle de cet article, nous pensons qu'il y a lieu de transformer un peu la description classique schématique des tumeurs cérébrales ; nous pensons qu'il est utile de réduire à quelques éléments essentiels, et à peu près sûrs, le syndrome général d'hypertension, d'accepter sous bénéfice d'inventaire l'idée que plusieurs éléments de ce syndrome peuvent servir également au diagnostic topographique, et que les formes discordantes et partielles du syndrome d'hypertension présentent un réel intérêt.

A une époque où l'expérience a montré à certains neuro-chirurgiens que les moyens d'investigation mécaniques n'étaient ni y aussi sûrs conseillers, ni aussi inoffensifs qu'ils avaient cru d'abord, il n'est pas inutile de montrer que l'analyse clinique peut apporter un peu plus peut-être qu'on ne lui avait demandé jusqu'à maintenant.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Les influences hormonales sur la glande mammaire.

L'hyperproduction de folliculine endogène ou l'administration en excès de folliculline exogène peut provoquer des altérations pathologiques caractérisées par une hyperplasie canaliculaire et des réactions de l'épithélium et du tissu conjonctif. Il semble, au contraire, que les hyperplasies acineuses soient conditionnées par une hyperproduction de progestine. Ainsi s'explique la thérapeutique de certains adénomes par la folliculline.

Le testostérone administré aux animaux femelles provoque une prolifération portant sur le tissu de soutien et à un degré moindre sur les acinis (LAURIAT, *Medicina Cirurgia Pharmacia*, 1937, n° 18, mai-juin, p. 1493, Rio de Janeiro, Brésil).

M. DÉROT.

Amibiase intestinale chronique et oxalémie.

N. MARSIAJ et H. WEINMANN (*Arquivos Rio Grandenses de Medicina*, 16-3-97, mars 1937) trouve fréquemment une hyperoxalémie chez les malades atteints d'amibiase intestinale chronique. Sur vingt malades examinés, trois (15 p. 100) avaient une oxalémie abaissée à 10 milligrammes pour 100 centimètres cubes.

Tous les autres avaient un taux supérieur : six (30 p. 100) entre 20 et 15 milligrammes, six (30 p. 100) entre 15 et 20 milligrammes, quatre (20 p. 100) entre 20 et 30 milligrammes, un enfin (5 p. 100) atteignait le taux exceptionnel de 37^{mgr},04 pour 100 centimètres cubes.

Aucune lésion surajoutée n'expliquait ces hyperoxalémies. Les auteurs, après avoir discuté le rôle des fermentations intestinales provoquées par l'amibe, concluent en faveur d'une lésion hépatique provoquée par les toxines amibiennes. Cette lésion aurait pour conséquence un trouble du métabolisme des glucides traduit par l'hyperoxalémie.

M. DÉROT.

Traitement biologique de l'érysipèle.

H. DASSO et M. MANGUEL (*Anales de la Fac. de Ciencias Med. de la Plata*, t. I., n° 29, 1937) ont traité les érysipèles avec une haptinogénine pneumococcique préparée selon les procédés de Mendez. L'érysipèle serait, en effet, dû, suivant Dasso et Mangull, à un diplostreptocoque qui a tous les caractères du pneu-

moeoque, ee qui est facilement explicable, car pneumoeoque et streptoeoque sont des variétés d'un même germe. Les résultats thérapeutiques ont été excellents.

M. DÉROT.

Traitement biologique de la diphtérie.

Le traitement proposé par H. DASSO et L.-G. GRET (*Anales de la Fac. de Ciencias Med. de la Plata*, t. I, p. 161, 1937) remplace la sérothérapie par des injections d'haptinogénine de Mendez, c'est-à-dire par une préparation « à base de microbes convenablement atténués ». Les résultats seraient très bons. La théorie qui sert de base à ces essais est la théorie argentine de l'immunité, qui, appliquée à la diphtérie, donne les principales propositions suivantes :

1° La toxine et le microbe sont, du point de vue de l'immunité, une seule et même chose ; 2° la diphtérie peut être traitée avec la toxine aussi bien qu'avec les germes la produisant; 3° on peut indifféremment immuniser contre la diphtérie avec l'un ou l'autre élément ; 4° la sérothérapie n'est que la mobilisation des anticorps formés, lesquels favorisent dans l'organisme inoculé la désintégration des albumines des germes ou toxines; 5° les germes et les toxines produisent aussi bien l'un que l'autre deux substances fondamentales et d'action opposée qui sont d'une part les lysines, d'autre part les haptines. Les premières produisent les altérations organiques, les secondes l'immunité ; 6° Il résulte des propositions précédentes que la toxine aussi bien que le germe, une fois privée de la orti on capable de produire les lysines, peut être utilisée comme traitement de la diphtérie.

M. DÉROT.

Syndromes ictériques d'allure rétentionnelle sans obstruction cholédocienne.

SAINT-PASTOUS (*Arquivos Rio Grandenses de Medicina*, 16-2-57, février 1937) fait, à propos de deux cas personnels, une étude d'ensemble de la question. Ces deux cas furent opérés ; dans aucun des deux, le cholédoque n'était obstrué. L'un d'eux comportait une vésicule calculeuse seléro-atrophique, totalement vide de bile et une notable dilatation du cholédoque. Le drainage des voies biliaires montra une absence complète de bile dans celles-ci. Dans les deux cas, le passage du tube de Kehr se fit sans résistance. Les premières vingt-quatre heures amenèrent une élimination de bile par le drain cholédocien. Le drainage duodénal fut insuffisant dans le cas où le cholédoque était dilaté. Au point de vue clinique, il y avait dans le sang de la bilirubine directe et indirecte, mais celle-ci était relativement plus augmentée. Le tubage duodénal, qui fut à plusieurs reprises négatif, donna une fois une bile concentrée et abondante, une absence de bile B et une petite quantité de bile C franchement pigmentée.

M. DÉROT.

Morphologie du bacille de Hansen.

VAUDREMER a réussi à isoler chez les lépreux un champignon du genre actinomyces à morphologie variable suivant le milieu de culture et ne présentant pas les caractères d'acido-résistance du bacille de Hansen.

MOACYR DE SOUZA SIMA (*Rev. Bras. de Leprol*, 5-2-133, juin 1936) ne pense pas qu'il s'agisse là du *Mycobacterium lepræ*, et cela pour les raisons suivantes : 1° Les cultures sont négatives dans 50 p. 100 des cas ; 2° en utilisant au *p*H près les milieux de Vaudremer, les germes ont un cycle évolutif différent ; 3° l'inoculation faite chez l'animal dans la chambre antérieure de l'œil à partir de prélèvements exécutés chez le malade ne donne pas de modifications morphologiques et le bacille ne perd pas ses propriétés tinctoriales ; 4° dans les cultures faites à partir du tissu lépreux, les bacilles persistent un certain temps puis disparaissent sans présenter de modifications morphologiques ou tinctoriales ; 5° l'examen des organes lépreux n'a jamais permis de trouver des germes identiques à ceux décrits par Vaudremer.

Pour Reentjerna, l'acido-résistance ne peut pas être considérée comme un caractère spécial, spécifique, permanent, mais comme un attribut transitoire qui augmente ou diminue suivant le milieu. De Souza Lima pense que, sans attribuer une importance excessive aux propriétés tinctoriales du *Mycobacterium lepræ*, on doit, faute d'autre indice et pour le moment, considérer l'acido-résistance comme le meilleur caractère. Toute culture dépourvue de germes acido-résistants n'est pas, jusqu'à preuve du contraire, une culture de bacille de Hansen.

M. DÉROT.

La maladie de Basedow et le goitre toxique au cours de la grossesse.

Sur six cas examinés par A. PERALTA RAMOS, M. SCHTEINGART et L.-CH. DE URISON (*La Prensa Medica Argentina*, 24-27-1331, 7 juillet 1937), quatre s'accompagnèrent d'aggravation plus ou moins intense du syndrome basedowien avec, dans trois cas : avortement, accouchement prématuré et excitation mentale. Dans le quatrième cas, chaque grossesse s'accompagna d'une aggravation de la symptomatologie hyperthyroïdienne, malgré le traitement médical.

L'on ne peut donc admettre sans réserves les vues optimistes de Charcot, Trousseau, Kocher, Souza-Leite, Harrold, Pretty, Broucket, etc.

M. DÉROT.

Les épreuves de dilution chez les ictériques.

THÉRÈSE MALAMUD (*La Prensa Medica Argentina*, 24-30-1469 28 juillet 1937) pense que les ictères modifient de manière variable mais en général marquée l'excrétion de l'eau. L'ictère doit figurer parmi les facteurs extrarénaux de perturbation du métabolisme de l'eau.

M. DÉROT.

Preuves de la spécificité d'un bacille isolé du sang des lépreux.

FEDERICO LLERAS ACOSTA publie, dans *Revista de*

la Facultad de Medicina de Bogota, vol. V, nos 1 et 2, juillet et août 1936 les résultats d'une remarquable série de recherches. Le sang de soixante-six lépreux a été ensemencé. Vingt fois, la culture a été positive pour un bacille présentant les caractères morphologiques de coloration et de manière de se grouper du bacille de Hansen, et qui, inoculé à l'animal avec le facteur T de Daran Reynal, a donné les lésions caractéristiques. A l'aide de ce bacille, l'auteur a préparé un antigène méthylique et effectué des réactions de déviations de complément. Les résultats des 3 038 réactions effectuées se répartissent en sept groupes :

1er groupe : lèpres confirmées, 638 cas, 634 réactions positives, soit 99,38 p. 100.

2e groupe : lèpres cliniquement certaines, mais sans confirmation bactériologique : 360 réactions, 333 résultats positifs, soit 92,50 p. 100.

3e groupe : fils de lépreux de lazaret, 211 réactions, 24 résultats positifs, soit 11,30 p. 100.

4e groupe : sujets vivants avec les malades, 211 réactions, 39 cas positifs, soit 18,48 p. 100.

5e groupe : sujets « socialement » guéris, 160 cas, 61 résultats positifs, soit 38,12 p. 100.

6e groupe : sujets tuberculeux, syphilitiques, etc., mais non lépreux, 264 cas, 4 résultats positifs, soit 1,52 p. 100.

7e groupe : sujets sains : 1 194 cas, 1 résultat positif, soit 0,09 p. 00.

L'auteur a, d'autre part, préparé une léproline pour intradermoréaction. Il a trouvé la réaction positive chez les sujets sains et très fréquemment négative chez les lépreux. L'intradermoréaction serait donc, quand elle est positive, une réaction d'immunité et non d'allergie.

Les rapports étiologiques entre l'appendicite et les amygdalites.

Pour P.-E. Cruz (*Rev. de la Fac. de Med.*, Bogota, 5-5-315, novembre 1936), les corrélations étiologiques appendiculo-amygdaliennes sont fréquentes, ce qu'expliquent bien les analogies histologiques. L'infection chronique des amygdales les transforme en source de toxines dont l'action se répercute sur l'organe lymphoïde de défense qu'est l'appendice. Aussi faut-il pratiquer l'amygdalectomie quand les altérations de ces organes sont nettes. L'ablation d'une amygdale infectée faite à temps exerce sur la prolifération appendiculaire une action préventive.

M. Dérot.

Les grossesses précoces.

A. Restrepo (*Boletin Clinico Depto. de Antioquia*, Rep. de Columbia, 3-9-479, juin 1937) relate le cas d'une fillette qui, réglée à l'âge de trois ans, fut déflorée «peu à peu par un ami de la maison » et accoucha à sept ans d'un enfant vivant normalement constitué.

L'examen clinique de cette fillette mère a mis en évidence une insuffisance respiratoire et surtout un élément hypophysaire (prognathisme, fatigabilité extrême, instabilité de caractère). Le métabolisme basal était de — 20.

Les cas analogues dont l'auteur a trouvé mention dans la littérature sont ceux de H.-K. Keane (grossesse à sept ans) ; Froelich : 1er cas, règles à huit ans, grossesse à dix ans ; 2e cas : règles à quatre ans, grossesse à six ans ; Haller, règles à deux ans, grossesse à huit ans ; Reuben et Manning, statistique de 83 cas de grossesse chez des filles de moins de quinze ans, 14 cas de fœtus morts.

M. Dérot.

La présence et la signification des globes cornés dans les cancers baso-cellulaires.

Prates (*Arqu. de Patol.*, 8-2-171, août 1936) a fréquemment noté, dans des épithéliomas baso-cellulaires typiques, des globes cornés nets ou ébauchés.

Ces globes cornés, contrairement à l'opinion de Koerbl, n'étaient pas la conséquence d'un traitement radiothérapique.

Au point de vue pronostique, ces globes n'indiquent pas une malignité spéciale. Plus que le type cellulaire, c'est le siège qui règle la malignité. Les épithéliomas des muqueuses sont plus sévères que ceux de la peau.

M. Dérot.

Hypophyse et pression artérielle.

L'hypophyse est nécessaire au maintien de la pression artérielle chez le crapaud. Après hypophysectomie, on observe une hypotension nette que l'implantation journalière de lobe neuro-intermédiaire et antérieur fait disparaître. Le lobe neuro-intermédiaire a l'action la plus intense. L'ablation du lobe antérieur seul donne une hypotension peu accentuée et tardive, peut-être imputable à des facteurs indirects.

Chez le chien hypophysectomisé, la pression est abaissée; par contre, elle demeure normale chez les chiens sans lobe postérieur ou à tuber lésé. Le chien hypophysectomisé présente un certain retard à la récupération de la tension artérielle après saignée de 1,5 p. 100 du poids.

Ces résultats sont en accord avec les constatations cliniques qui découlent notamment de l'étude de la maladie de Cushing. Ils permettent d'affirmer que l'hypophyse sécrète une hormone vasopressive, mais il est difficile d'attribuer cette sécrétion à un lobe plutôt qu'à l'autre (Braun Menendez, *Rev. Argent. de Cardiol.*, 1-6-, p. 415, janvier-février 1935).

M. Dérot

Le Gérant : Georges J.-B. BAILLIÈRE.

7640-36. — Imprimerie Crété. Corbeil.

ANGOR SYNCOPAL A RÉPÉTITION

PAR

Paul HALBRON, Jacques LENORMAND
et
Georges PONCET

Les faits que nous relatons dans les observations ci-dessous sont, à notre connaissance, rares.

Dans les descriptions classiques, il existe une forme d'angor dit « syncopal » dont le tableau clinique est extrêmement dramatique. Il s'agit d'angineux qui, lors de leur première crise ou à l'occasion d'une crise particulièrement violente, font une syncope, accident redoutable, le plus souvent mortel. Angor syncopal et mort subite au cours d'une crise d'angine de poitrine, sont presque synonymes dans l'esprit des auteurs.

Chez nos malades, si le début est le même, la perte de connaissance, qui se prolonge dix minutes, un quart d'heure et plus, élimine l'idée d'une syncope isolée. Celle-ci comporte, en effet, un arrêt brusque et total du rythme circulatoire et respiratoire et, en conséquence, ne peut excéder une ou quelques minutes. L'élément particulier est ici cette perte de connaissance, ce coma secondaire aux phénomènes angineux.

Les quatre observations ci-dessous sont celles de sujets ayant fait un séjour plus ou moins long à l'Hôtel-Dieu, pour leur affection cardiaque.

An.., cinquante-neuf ans, tailleur. Le début de la maladie a été brusque et dramatique, au mois de septembre 1935. Le malade revenait de son travail, à midi, il attendait l'autobus, deux déjà étaient passés « complets », un troisième arrive, il se précipite, et comme ce troisième autobus, à son tour, ne s'arrête pas, ce malade est très contrarié, il sent un malaise, un brouillard devant les yeux. Il s'effondre sur la chaussée, il perd ses urines, n'a pas de convulsions et est amené à l'Hôtel-Dieu où il se réveille une demi-heure environ après sa chute. Il est couvert de sueurs froides, se sent engourdi, a de la difficulté à s'exprimer, mais insiste pour rentrer chez lui. Il reste deux ou trois jours fatigué, puis reprend son travail. Il remarque alors qu'il s'essouffle facilement et a souvent un brouillard devant les yeux quand il fait un effort. Il consulte pour cette crise dans un service de maladies nerveuses, un examen de sang est pratiqué, qui est négatif, et il est soumis à un traitement de gardénal. Ce traitement ne l'améliore pas, et il présente maintenant, assez fréquemment, des sensations lipothymiques d'un genre très particulier.

Au cours de la marche, il ressent tout à coup une oppression croissante, un voile devant les yeux, en même temps qu'un poids sur la région précordiale, avec impression de chaleur qui remonte jusque dans la mâchoire, et irradiation dans l'épaule droite. Ces malaises lui donnent une sensation de vertige, lui font craindre une chute brusque. Pour l'éviter, le malade s'appuie contre un mur, se laisse glisser sur le sol. Au bout d'un quart d'heure environ, il se sent mieux, est envahi de sueurs froides et peut, petit à petit, reprendre la marche. Depuis le début des troubles, il ne sort plus qu'accompagné par sa femme. Il présente ainsi un certain nombre de crises jusqu'en août 1936. Parfois deux ou trois par semaine ; parfois, au contraire, il reste un mois sans rien ressentir, il prend toutes les précautions pour éviter de marcher vite.

En août 1936, il vient à l'hôpital pour un accident du travail. Lorsque l'on pratique une petite intervention (arrachement de l'ongle), il perd connaissance. Dans le service de chirurgie, on lui trouve une lésion cardiaque.

C'est au cours d'une démarche dans une administration que, renvoyé de bureau en bureau, au moment où il doit monter à un étage supérieur, il sent un poids violent sur la poitrine, un malaise, devient extrêmement pâle et, pour la deuxième fois, perd connaissance pendant un quart d'heure environ. Ici, encore, on remarque qu'il a perdu ses urines.

Il fait ainsi un certain nombre de crises. Elles surviennent toujours à la marche ou à l'effort, une fois au cours du coït. Au minimum, c'est un voile devant les yeux, une sensation de vide avec angoisse d'une durée variable, quelques secondes à deux minutes ; un degré de plus, et c'est la chute avec perte de connaissance. La douleur précordiale n'est souvent pas très vive, le malade est plus impressionné par son malaise, et c'est plutôt au retour à l'état normal que cette douleur devient intense. Dans les grandes crises, la chute est brusque, sans aucun prodrome douloureux. Dans les toutes petites crises, c'est, au contraire, un élément prédominant.

Nous avons eu la bonne fortune d'assister à une de ces crises. Le 5 avril 1937, revenant à la consultation où il est suivi, il monte les deux étages de l'hôpital, a, tout à coup, une violente douleur précordiale, se sent défaillir, et à grand'peine on le transporte sur un lit ; il ne perd pas complètement connaissance, mais répond difficilement aux questions. Le pouls est à peine perçu, il bat à 110, la tension est imprenable, les bruits du cœur sont lointains. Le malade est d'une pâleur cadavérique, le visage anxieux est couvert de sueurs. Cet état se prolonge un quart d'heure environ, puis, petit à petit, tout rentre dans l'ordre. Le malade rentre chez lui. Cette crise est, aux dires du malade, analogue à celles qu'il nous avait décrites comme de moyenne intensité.

A l'examen, il s'agit d'un sujet de santé apparente satisfaisante, il présente une dyspnée permanente qui s'exagère rapidement à l'effort. Au niveau du cœur, les bruits sont assourdis ; à la base, on perçoit un souffle systolique intense, fort, prolongé ; on entend à

peine le deuxième bruit. A la pointe, un bruit de galop. Le pouls est aux environs de 70, la tension artérielle à 16-8 1/2 au Vaquez. Il n'y a pas d'œdème.

A la base droite, quelques râles sous-crépitants. Le foie et la rate sont de dimensions normales. Enfin, l'examen complet montre quelques signes de la série tabétique : hypotonie, signe de Romberg sensibilisé, troubles de la sensibilité profonde, un léger degré de dysmétrie aux membres inférieurs, les réflexes sont normaux.

Un orthodiagramme montre une augmentation du calibre de l'aorte, un déroulement exagéré avee opacité excessive. Le ventricule gauche est légèrement augmenté de volume.

Les électrocardiogrammes pratiqués ont montré des tracés électriques normaux, sans troubles de la conductibilité et sans modifications du complexe ventriculaire.

Nous avons pu prendre un tracé électrocardiographique vers la fin de la crise que nous avons pu observer. Il n'y avait aucune modification avec les tracés pris en temps normal.

Des examens sérologiques du sang et du liquide céphalo-rachidien ont été négatifs. L'urée sanguine est à 0,45 ; il n'y a pas de sucre ni d'albumine dans les urines.

Dans les antécédents du malade, on trouve une syphilis certaine, à l'âge de vingt-trois ans, avec sérologie longtemps positive, bien que le malade ait suivi régulièrement un traitement. Il est marié, sa femme est bien portante, il a eu trois enfants morts en bas âge.

Donc il s'agit d'un homme âgé de cinquante-neuf ans, porteur d'une aortite syphilitique avec signes de défaillance cardiaque présentant un syndrome d'effort caractérisé par des crises angineuses dont l'élément douleur est secondaire, se manifestant surtout par des phénomènes syncopaux ou simplement vertigineux.

Manz..., quarante-cinq ans. Le début remonte à juillet 1935. A ce moment, le malade, qui exerce une profession fatigante aux Halles, se plaint de crises angineuses typiques, sous forme de douleurs présternales, nettement constrictives et angoissantes, s'irradiant dans le bras gauche. Ces douleurs, plus ou moins intenses, se renouvellent à l'effort.

Un matin, vers 5 heures, il ressent une douleur angineuse plus vive qu'habituellement, qui atteint vite son intensité maxima, il tombe et perd connaissance pendant une durée d'environ dix à quinze minutes. Pendant cette syncope, il n'aurait pas eu de mouvements convulsifs. A son réveil, la douleur précordiale subsistait toujours et a duré jusque vers 11 heures du matin.

En septembre 1935, il vient consulter dans le service, est soumis à une série d'injections d'histidine qui ont amélioré son état. Les crises s'espacent et diminuent d'intensité.

En février 1936 survient le second accident syncopal, analogue au premier, et qui aurait duré une demi-heure environ.

Trois jours après s'installe un syndrome marqué par des douleurs extrêmes, permanentes, sans rémission, des vomissements, un effondrement tensionnel, une asthénie extrême avec obnubilation. Le malade ne reconnaissait plus son entourage. Ce syndrome hyperalgique dure trois jours environ ; on a pensé à ce moment à un infarctus myocardique. L'état s'améliore. Il est vu en mai 1936 à l'hôpital et a peu de crises à cette période. L'état est stationnaire jusqu'en octobre 1936, époque à laquelle survient un troisième accident syncopal. En montant un étage pour arriver à son appartement, il sent une douleur extrêmement violente d'emblée et, aussitôt, il perd connaissance pendant dix minutes environ. Au réveil, la douleur persiste, le malade est dyspnéique, il est d'une pâleur extrême et se plaint d'une vive céphalée. Le 26 octobre, il entre à l'hôpital, la tension artérielle est à 9-4, les bruits du cœur sont sourds, mais il n'y a pas de souffle orificiel. L'examen radiologique montre une silhouette cardiaque normale, mais un déroulement aortique excessif. Le tracé électrocardiographique est normal (P. R. = 0,18). Les douleurs précordiales, presque permanentes à l'entrée, s'atténuent progressivement, l'état général s'améliore (traitement à l'ouabaïne), la tension artérielle remonte à 12-7. Le malade quitte le service le 1er janvier 1937. Il va se reposer à Grasse, où il se sent tout à fait bien. Vers la mi-février survient un nouvel incident. Le soir, il est pris d'une douleur angineuse violente, non calmée par la trinitrine, et, vers 1 heure du matin, il est pris d'une douleur épigastrique intense suivie aussitôt d'une hématémèse abondante (1/2 litre) de sang rouge. Des douleurs gastriques surviennent à la suite, qui semblent rythmées par les repas. Le malade est revu dans le service pour cette histoire digestive. Les radiographies sont négatives.

Quant aux phénomènes angineux, ils sont nettement en rétrocession (traitement à l'aminophylline et à l'ouabaïne buccale). Il n'y a plus eu de crises avec perte de connaissance. Il n'y a rien de particulier dans les antécédents du malade. Il est marié, a eu un enfant mort à l'âge de einq mois, pas de syphilis.

Gold..., soixante-quinze ans, Polonais. Est hospitalisé pour asthénie profonde, toux et expectoration abondante. L'interrogatoire est difficile, le malade parle très mal le français. Son fils nous apprend que, depuis trois ans, il présente des crises cardiaques douloureuses survenant à l'effort, crises très violentes qui se sont accompagnées plusieurs fois de perte de connaissance. Il y a trois ans, il faisait jusqu'à six à sept crises par jour, et il lui arrivait de perdre connaissance pendant dix-quinze minutes. Plus d'une fois, il s'effondra subitement à terre, et son entourage, effrayé, le crut mort.

Il a été soigné à l'hôpital Rothschild, où on a ordonné pour ses crises d'angine de poitrine de la trinitrine et des toni-cardiaques, qui l'ont beaucoup amélioré. Depuis cette époque, les crises sont moins vives, moins nombreuses, et les pertes de connaissance se sont beaucoup espacées. On arrive à faire préciser que les crises sont très typiques, avec douleurs constrictives, angoisse, survenant toujours lors d'un mouvement brusque, d'une fatigue, d'une émotion. La trinitrine calme rapidement ses douleurs, et, dans les

périodes d'exacerbation, le malade prend jusqu'à 15 et 20 dragées par jour. Actuellement, lors de grandes crises, il se plaint seulement d'un brouillard passager, d'un vide cérébral d'une courte durée, une à deux minutes au plus, puis seule persiste la douleur, qui se calme plus ou moins vite.

Le malade mène une vie très ralentie et est actuellement condamné au lit.

Il s'agit d'un sujet maigre, très fatigué. Le pouls est à 92, les artères sont scléreuses, la tension artérielle est à 17-10, l'examen du cœur montre des bruits très assourdis, avec un bruit de galop présystolique. L'orthodiagramme montre une augmentation du volume du cœur, le calibre aortique est normal. Le malade est resté seulement quelques jours en salle, l'électrocardiogramme n'a pas été fait.

Gol... Joseph, trente-deux ans, journaliste. Il s'agit d'un réfugié allemand évadé d'un camp de concentration, où il aurait eu à subir de nombreuses privations et de mauvais traitements. Bien portant jusqu'en 1933, il ressent une première crise vers le milieu de cette année. C'est dans le train, à son arrivée en France, sous le coup d'une forte émotion, qu'il présente une douleur précordiale violente accompagnée de perte de connaissance immédiate et complète. Un quart d'heure à une demi-heure après, il se réveille, se plaignant d'une violente douleur précordiale, d'une grande fatigue, qui s'atténuent progressivement. Depuis cette époque, il présente de nombreuses crises très fréquentes et d'intensité variable. Elles surviennent à l'effort, le plus souvent, à la marche rapide, à la montée d'un escalier. Il ressent tout à coup une douleur devant la poitrine, dans la région mésocardiaque, douleur donnant l'impression nette d'un serrement, d'une constriction intense, il n'y a pas d'irradiations, mais un malaise marqué. Cette douleur, le malade ne la présente pas toujours avant la perte de connaissance, lorsque celle-ci est subite et totale, c'est seulement au réveil qu'il l'accuse.

La perte de connaissance n'est pas toujours absolue. Dans les petites crises, il s'agit simplement d'un vide, d'une perte de contact avec le milieu extérieur durant quelques secondes. Un degré de plus, et c'est la chute, qui est plus ou moins brutale. Parfois, il a le temps de se coucher lui-même à terre où il se trouve ; parfois, il tombe comme une masse et a présenté, une fois, une plaie de la face au cours d'une chute dans les escaliers. La perte de connaissance ainsi provoquée est de durée variable, de quinze à vingt minutes.

Il y a cinq mois, la durée de cet état aurait été de quatre heures environ. Il se réveille, cette fois, à l'hôpital Tenon, sans se rappeler ce qui s'est passé, se plaignant d'une douleur précordiale vive. Au cours des crises, il est d'une pâleur cadavérique, la respiration rapide, il n'y a pas de pertes des urines. Une fois, on lui aurait dit qu'il aurait eu quelques convulsions il n'y a jamais de morsure de la langue. La nuit, par deux fois, sa femme raconte qu'elle l'a entendu se plaindre, il était alors très pâle, avait la main crispée devant la région sternale, il se réveille quelques minutes après, très mal à l'aise, se plaignant de vives douleurs. Actuellement, outre ses phénomènes douloureux, il se plaint d'une gêne à la marche, qui se traduit au minimum par une vive dyspnée. La trinitrine le calme nettement. Depuis qu'il en prend, il a fait une crise brusque avec chute, avant qu'il ait eu le temps de croquer une dragée.

A l'examen, il s'agit d'un sujet d'apparence robuste, le pouls est à 70-80, la tension artérielle à 12-8 au Vaquez. L'examen du cœur montre un souffle systolique très intense, de la base se propageant vers les vaisseaux du cou et dans toute l'aire précordiale. Les bruits sont bien frappés, il y a un bruit de galop net à la pointe. Le foie est un peu douloureux à la pression, il déborde les fausses côtes de deux travers de doigt environ sur la ligne mamelonnaire. A son entrée, il avait un très léger œdème malléolaire, rien aux poumons. L'examen, par ailleurs, est entièrement négatif. Le sujet semble particulièrement émotif. La compression des globes oculaires donne un résultat peu probant ; de 90, le pouls se ralentit à 84. L'orthodiagramme a montré une augmentation légère du ventricule gauche G. G' = 9, mais surtout une très grosse aorte d'un calibre d'environ 4^{cm},3.

A l'électrocardiogramme, on trouve des complexes normaux ; aucune modification du complexe ventriculaire, l'intervalle P. R. = 14.

Par ailleurs, l'examen sérologique est négatif, pas d'antécédents intéressants.

Ainsi donc, voici quatre observations d'angine de poitrine, dont l'élément particulier est un trouble nerveux consistant en lipothymie et perte de connaissance.

L'intensité de ce phénomène est très variable : parfois, et au maximum, c'est une chute brutale avec perte de connaissance totale. Le début peut en être progressif. La durée peut atteindre une demi-heure, plusieurs heures même, comme dans l'observation IV. Parfois, c'est, au contraire, un simple éblouissement, un voile devant les yeux, une obnubilation passagère.

Entre ces deux extrêmes, toutes les formes peuvent se voir : chute, faux pas.

Le début peut être brusque, avant tout autre phénomène, comme dans l'observation IV, lors de sa première crise ; le malade n'a pas le temps de se préserver de la chute.

Au contraire, dans certains cas, il en est averti par une douleur précordiale et un malaise qui va croissant.

L'arrêt de la marche, la prise d'une dragée de trinitrine arrête l'évolution des phénomènes.

Pendant la crise, la face est extrêmement pâle, le corps est baigné de sueurs.

Chez notre malade n° 1, on a pu noter un affaiblissement considérable des contractions cardiaques traduit par l'éloignement des

bruits du cœur, la petitesse du pouls, l'impossibilité de la prise de la tension artérielle. Cependant, il n'y a pas eu de troubles du rythme important, en particulier, pas de pause ventriculaire. La flaccidité musculaire est totale. Seule l'observation IV comporte quelques mouvements convulsifs qui ne se sont pas reproduits.

La perte des urines est inconstante dans l'observation I ; elle survient chaque fois que la perte de connaissance est brutale et prolongée. La répétition des phénomènes est variable, presque journalière chez nos malades nº 1 et nº 4 ; ils sont survenus beaucoup moins souvent, deux, trois fois seulement, chez les autres. Le repos, le traitement, les précautions en diminuent la fréquence, l'intensité.

Nos malades sont tous les quatre des angineux organiques. Ils présentent des phénomènes douloureux caractéristiques, dont l'élément le plus important est l'apparition à l'effort.

Dans certains cas, la douleur précordiale est le premier signe, qui a l'heureux effet d'avertir le malade et de l'obliger à s'arrêter.

Dans d'autres cas, au contraire, la perte de connaissance, l'état lipothymique et la douleur apparaissent subitement et au même moment. Il se peut même que cette douleur soit manifeste seulement quand le malade revient à lui. Quant à l'intensité de cette douleur, elle est parfois extrême, et c'est à son acmé que le malade tombe, mais plus curieux sont les cas qu'illustre notre observation I où le malaise, où la perte de connaissance sont les phénomènes essentiels, ceux que le malade redoute le plus. Quant à l'action de la trinitrine, elle nous a toujours paru efficace, et au moins, dans les petits malaises, elle rétablit rapidement le calme et permet un effort plus prolongé, par exemple, la montée plus rapide d'un étage. Insistons enfin sur l'âge variable de nos malades, de trente-deux ans à soixante-quinze ans.

C'est l'âge habituel de l'angine de poitrine. Aucun de nos malades ne présentait de troubles vasomoteurs, de l'agitation insolite, de manifestations telles qu'elles orientent, surtout chez les malades femmes, le diagnostic vers celui d'angor névropathique.

D'ailleurs, tous nos malades présentaient des signes nets de lésions cardio-aortiques :

Obs. I. — Aortique syphilitique ;
Obs. II. — Myocardite ;
Obs. III. — Myocardite ;
Obs. IV. — Aortite d'origine indéterminée.

Aucun n'avait des troubles du rythme.

Notre premier malade était un polyscléreux et, de même que le nº 3, avait des signes de sclérose cérébrale que n'avaient pas les autres.

L'ensemble symptomatique présenté par nos malades est très rare. Comme nous le disions au début de cet article, l'angor syncopal décrit dans les traités classiques est presque synonyme de mort subite.

A la consultation de cardiologie de l'Hôtel-Dieu, où de nombreux angors sont suivis de près par l'un de nous, on n'avait pas eu l'attention attirée sur de tels faits.

Nous avons trouvé très peu de cas publiés de malades présentant des symptômes comparables et seulement quelques observations, présentées par les auteurs lyonnais, très voisines des nôtres.

M. Gallavardin (1) rapporte des observations de malades présentant des vertiges avec chute, chez lesquels, en même temps que ces phénomènes, se développent des signes de dissociation auriculo-ventriculaire permanents chez les uns et qu'il suppose transitoires chez les autres.

Par ailleurs, une observation (2) très étudiée d'une femme angineuse ayant présenté de nombreux accidents nerveux caractérisés par une succession de trois phases, syncopale, clonique, stertoreuse. Cette malade présentait un rétrécissement aortique et, au moment des crises, des bruits très sourds, une chute profonde de la tension artérielle, un rythme cardiaque normal.

M. Gravier (3), rapporte de même une observation, absolument semblable aux nôtres, où l'auteur a pu étudier le malade au cours de ses crises ; il se présentait avec le même ensemble de défaillance cardiaque aiguë et passagère du cœur ; les électrocardiographies pratiquées

(1) GALLAVARDIN, Angine de poitrine et syndrome de Stokes-Adams. Accès angineux à forme syncopale (*Presse médicale*, 2 septembre 1922).

(2) GALLAVARDIN, Mlle ROUGIER, Accès d'angine de poitrine avec hypotension artérielle extrême et accidents nerveux syncopaux et épileptiformes (*Paris médical*, 7 juillet 1928, p. 15).

(3) L. GRAVIER, Syncope d'effort au cours d'accès angineux et rétrécissement aortique (*Journal de médecine de Lyon*, 20 septembre 1936 p. 615).

pendant la crise montraient des complexes normaux.

L'auteur pense que le rétrécissement aortique non rhumatismal est la lésion anatomique qui conditionne en grande partie ces états lipothymiques, et sous le titre « Syncope d'effort solitaire au cours du rétrécissement aortique non rhumatismal », rapporte 3 observations où les malades présentaient, outre les syncopes, des phénomènes douloureux très atténués, voire absents (1).

Comment expliquer cette association si curieuse de phénomènes angineux et d'accidents nerveux ?

La possibilité d'un trouble du rythme passager, dissociation auriculo-ventriculaire transitoire, témoin du désordre organique contemporain de la crise d'angor, ne peut s'appliquer à nos cas. L'allure clinique, avec son début progressif et son retour progressif à l'état normal, est contre cette manière de voir, et notre malade observé pendant la crise, comme ceux de MM. Gallavardin et Gravier, avaient des contractions ventriculaires rythmiquement normales.

Pour la même raison, s'il existe des faits de dissociation ventriculaire passagers (Gallavardin et Buard), on ne peut en parler ici.

L'insuffisance ventriculaire paraît être le mécanisme qui joue le plus grand rôle dans la production de ces accidents nerveux. Qu'il s'agisse soit d'un défaut de réplétion ventriculaire (mécanisme invoqué par Laubry et Tzanck dans la syncope), soit d'une insuffisance subite de la force contractile du muscle cardiaque : cette insuffisance ventriculaire donne une ischémie cérébrale qui se traduit au minimum par un malaise passager et, à un degré de plus, par la perte de connaissance.

Cette insuffisance ventriculaire résulterait d'une ischémie liée à un spasme coronarien. C'est le mécanisme habituellement invoqué dans la crise d'angine de poitrine.

Mais comment admettre, s'il s'agit là d'un phénomène purement mécanique, que la crise d'angine et son spasme coronarien donnent si rarement des phénomènes nerveux semblables, de même de simples signes de défaillance cardiaque.

(1) GRAVIER, Les syncopes d'efforts solitaires au cours du rétrécissement aortique pur non rhumatismal *Journal de médecine de Lyon*, 1934, p. 631).

Et, plus encore dans l'infarctus du myocarde où les lésions d'ischémie sont certaines et plus nettement organisées, la perte de connaissance est très contingente et n'est pas d'aussi longue durée habituellement.

Il nous paraît que, vraisemblablement, il faut faire jouer un rôle prépondérant au facteur nerveux réflexe, essentiellement fonction du terrain, aux dépens d'un trouble purement mécanique. Ce « réflexe » donnerait une inhibition cardiaque directement ou par l'intermédiaire des centres cérébraux. De telles syncopes se voient au cours d'autres grandes douleurs viscérales : colique hépatique, colique néphrétique, infarctus mésentérique ; là, il est nécessaire de faire jouer le facteur réflexe.

D'autre part, on connaît des observations où évoluent parallèlement la crise angineuse et un syndrome de Raynaud, une claudication intermittente artérielle des membres inférieurs. Il n'est pas illogique d'admettre des phénomènes vasomoteurs semblables au niveau des artères cérébrales.

De toute façon, nous devons faire une large part au mode de réaction individuel. Cette réaction est probablement en rapport avec l'état du système vago-sympathique, et surtout avec les modifications de cet état, sous l'influence d'un désordre violent, comme celui que crée une crise d'angine.

Une prédisposition de nos malades les vouerait à la syncope, comme d'autres le sont à des réactions douloureuses atypiques, à des crises vasomotrices inhabituelles.

Quelle qu'en soit l'interprétation pathogénique, il s'agit là d'un tableau clinique intéressant d'angor syncopal à répétition. La terminaison, habituellement favorable, l'oppose aux formes syncopales mortelles d'emblée.

RECHERCHES RÉCENTES SUR LE LOBE POSTÉRIEUR DE L'HYPOPHYSE (1)

PAR

le Pr E.-C. DODDS

Courtauld Institute of Biochemistry,
The Middlesex Hospital Medical School, Londres.

Au cours des dix dernières années, les physiologistes et les biochimistes ont concentré leur attention sur le lobe antérieur de la glande pituitaire, et les résultats brillants de ces recherches ont détourné l'attention des travaux faits sur le lobe postérieur. Il est certain, toutefois, que cette partie de la glande pituitaire présente encore un des problèmes les plus difficiles de la physiologie et de la biochimie. D'abord, dans les recherches, on est gêné par le fait que l'ablation totale de la pituitaire ou du lobe postérieur ne donne lieu à aucun syndrome qui puisse être attribué à cet organe. D'autre part, les extraits de la glande peuvent produire des altérations profondes dans l'organisme. Ainsi, on a constaté qu'un extrait d'acide acétique obtenu du lobe postérieur a deux propriétés : premièrement, celle d'augmenter la tension artérielle et, deuxièmement, celle de contracter l'utérus. Jusqu'à présent, aucune caractéristique chimique de ces substances n'a été faite, mais surtout à la suite des travaux de Kamm et ses collaborateurs, il a été possible de séparer au moins deux fractions sous une forme à haute concentration. Une de celles-ci, dénommée vasopressine, exerce une action sur le système cardio-vasculaire et produit une élévation très sensible de la tension artérielle, mais n'a aucune action sur l'utérus. Tandis que l'autre fraction, l'oxytocine, agit sur l'utérus, mais n'a absolument aucun effet sur la tension artérielle. Bien que ces substances aient été obtenues sous une forme où leur activité physiologique est très concentrée, nous ignorons actuellement quelle est leur constitution chimique. A un moment, on avait supposé qu'elles avaient le caractère de protéines, mais le fait qu'elles se dialysent rapidement à travers une membrane épaisse semble indiquer que cette opinion est probablement erronée.

(1) Leçon faite à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu Prof. P. Carnot), le 24 juin 1937.

Bien que l'action de ces substances ait fait l'objet d'études sérieuses, il faut admettre que leur rôle dans l'organisme n'est pas du tout compris. On a essayé, à maintes reprises, de leur attribuer un rôle dans le fonctionnement de l'organisme. Par exemple, on a supposé que l'oxytocine jouait un rôle important dans le début de l'accouchement. On a soutenu que l'oxytocine était sécrétée dans le fluide céphalo-rachidien, probablement par un stimulant venant de l'ovaire, et qu'après son absorption dans le système circulatoire elle provoquait une contraction de l'utérus et amenait l'accouchement. Toutefois, ceci ne peut pas être la thèse exacte, puisqu'il a été démontré qu'un accouchement normal peut se produire chez un animal hypophysectomisé au cours de sa gestation. Le lobe postérieur présente donc un des problèmes les plus difficiles à résoudre, puisque son ablation ne semble donner lieu à aucun phénomène nettement défini, et cependant il est possible d'en extraire des substances possédant une action physiologique très prononcée. La structure même de la glande n'indique aucune fonction sécrétoire.

Les travaux qui vont être décrits ici ont conduit à une explication, tout au moins partielle, de la fonction du lobe postérieur chez l'animal intact. Ces observations ont découlé d'expériences faites en injectant de fortes doses d'un extrait de l'organe préparé par la méthode acétopicrique. Ces recherches ont été entreprises dans le but d'isoler du lobe postérieur des substances de nature protéinique ou peptidique. La glande a été hachée avec de l'acide picrique et l'extraction faite à l'acétone. L'expérience acquise antérieurement avec ce procédé dans la préparation de l'insuline avait démontré qu'un tel extrait d'acétone contenait certains picrates, protéines et peptides, groupe de substances qui, ainsi qu'on le sait, possèdent une activité physiologique. Le picrate fut précipité de la solution d'acétone et transformé en hydrochlorure. Cette préparation contient aussi les principes vasopressifs et oxytociques. Elle fut injectée par la voie sous-cutanée à des lapins, en vue d'étudier son activité générale.

Les animaux ainsi injectés présentèrent une série de phénomènes fort curieux. On remarqua qu'ils cessèrent de manger presque aussitôt après l'injection, et ce manque d'appétit con

tinua pendant plusieurs jours. On remarqua aussi que, dans un délai d'environ douze heures, les animaux présentèrent une assez forte diarrhée, avec présence de sang altéré dans les matières fécales. Au bout de quelques jours, la guérison s'installa et, en une semaine, ces animaux étaient redevenus absolument normaux et mangeaient leur quantité habituelle de nourriture. Si un animal semblable est sacrifié huit à douze heures après l'injection, et si on lui ouvre l'abdomen, on constate immédiatement qu'un changement s'est produit dans l'estomac. En pratiquant une fente dans l'estomac, le long de la grande courbe, et en vidant l'estomac par un lavage, une lésion grave apparaît de suite. Cette lésion est constituée par une forte gastrite hémorragique dans la partie supérieure de l'estomac. Elle se limite à la zone productive d'acide et s'arrête brusquement à la jonction de cette zone avec la muqueuse pylorique. En faisant des sections, on peut voir que la lésion n'apparaît que dans la partie de l'estomac où il existe des cellules à sécrétion acide. Si on laisse l'animal guérir, et si on examine son estomac par la suite, on trouve que la lésion a complètement disparu et que la cicatrisation est établie. Dans certains cas, il s'est produit des ulcères chroniques qui ont une grande ressemblance avec ceux que on voit dans l'estomac humain. L'ulcère s'est perforé et l'ouverture est bouchée par l'épiploon. La péritonite n'a jamais été observée dans les animaux examinés. Un examen histologique attentif, fait à diverses étapes du développement de la lésion, indique clairement qu'elle ne se produit que dans la partie de l'estomac où il existe des cellules à sécrétion acide. Un des premiers changements qui se produisent semble être une dilatation des capillaires, suivi d'hémorragie dans la muqueuse et l'épithélium superficiel. Les glandes tombent ensuite, en laissant du sang extravasé et de la muqueuse dégénérée jusqu'au niveau des *muscularis mucosæ*.

Une série prolongée d'expériences a été faite pour déterminer la cause de cette lésion. D'abord, elles ont montré que seul le lobe postérieur de la glande avait le pouvoir de produire cet effet. Par exemple, des extraits-témoins du lobe antérieur, du cerveau et d'autres tissus de l'organisme n'avaient absolument aucune action sur la muqueuse gastrique. On a constaté également que la fraction oxytocique du lobe postérieur n'avait aucune activité, alors que la fraction vasopressive pouvait toujours produire la lésion. Actuellement, il n'est pas possible de dire si la substance responsable peut être séparée de la vasopressine ou a une connexion étroite avec elle. Un effet peut être produit avec l'extrait pituitaire ordinaire de la Pharmacopée Britannique, mais il faut, bien entendu, se rendre compte qu'il faut en administrer des doses relativement énormes et que ces doses n'ont aucun rapport quantitatif avec celles qui sont utilisées en thérapeutique.

Puisque la lésion ne se produit qu'en association avec les cellules à sécrétion acide, on a naturellement l'idée qu'elle doit avoir un rapport avec les acides. Ceci a été facilement prouvé en démontrant que, si le contenu de l'estomac était neutralisé au moyen d'une dose préalable d'alcali, aucune injection pituitaire, si massive soit-elle, ne pouvait produire une lésion. Nous pouvons donc travailler sur la base des faits suivants :

1° La lésion ne se produit que dans la partie de l'estomac où il existe des cellules à sécrétion acide ;

2° L'estomac doit contenir de l'acide libre.

Si on administre de la pituitrine à un animal par la voie buccale, une lésion peut être produite dans l'estomac, ce qui indique que l'action de l'extrait est locale et n'est pas due à un mécanisme central quelconque.

Effet de l'extrait pituitaire sur la sécrétion gastrique. — Dans le but de rechercher la cause de la lésion, une nouvelle expérience a été faite sur l'effet de l'extrait sur la sécrétion d'acide par l'estomac. Un grand nombre de repas « test » ont été donnés au lapin, afin d'établir quelle était sa réaction normale aux différents stimulants, tels que l'histamine. Une fois ceci établi, on observa l'effet de l'injection d'extrait sur la réaction à l'histamine. Il a été possible d'empêcher complètement l'effet stimulant de l'histamine en faisant une injection préalable d'extrait. En réglant la dose, on a pu empêcher partiellement cet effet stimulateur de l'histamine. L'extrait empêche non seulement la sécrétion causée par l'histamine, mais il abolit aussi la sécrétion produite par l'un ou l'autre des moyens connus ; par exemple, l'insuline en injection sous-cutanée produira une sécrétion très active de l'estomac.

Cette sécrétion diffère de celle produite par l'histamine en ce qu'elle est riche en acide chlorhydrique et en pepsine, alors que l'histamine ne cause qu'une sécrétion d'acide chlorhydrique. L'injection préalable d'extrait pituitaire arrêtera complètement l'action stimulante de l'insuline. Ces expériences ont été faites sur des chats présentant des fistules gastriques externes. Des résultats exactement analogues peuvent être obtenus sur la sécrétion causée par une alimentation simulée.

Nous sommes, par conséquent, en mesure d'ajouter une troisième preuve à celles indiquées ci-dessus, à savoir que, lorsqu'il est donné en quantité suffisante, l'extrait abolira la sécrétion stomacale, quel que soit le stimulant que l'on applique. Il est évidemment nécessaire de déterminer en détail le mécanisme de cette observation. Une inspection de l'estomac et de la muqueuse au cours d'une expérience révèlera que l'injection de l'extrait cause un blanchiment immédiat de la muqueuse ; on a donc considéré que l'extrait pouvait agir de façon quelconque en altérant le flux sanguin à travers l'estomac. Une méthode fut établie, permettant de mesurer le flux sanguin à travers l'estomac du chat au cours de la sécrétion. Il est inutile d'exposer en détail la technique de ce procédé, mais il faut remarquer que l'expérience a été conduite de façon à ce que les conditions soient aussi physiologiques que possible. Le fait que ce but a été atteint dans une grande mesure peut être déduit de celui que, pendant le mesurage du flux sanguin, l'estomac sécrétait de l'acide tout à fait librement. On constata qu'en période de repos le flux sanguin à travers l'estomac était assez constant. Toutefois, lors de l'application d'un stimulant, tel que l'histamine ou l'insuline, dès que l'estomac commençait à sécréter de l'acide, le flux sanguin augmentait immédiatement. En d'autres termes, il semblait y avoir un rapport direct entre le flux sanguin et l'importance de la sécrétion. L'administration de l'extrait diminuait immédiatement le flux sanguin et arrêtait la sécrétion. Des expériences de contrôle ont été faites en augmentant et en diminuant artificiellement le flux sanguin par d'autres moyens, tels que l'application de chaleur à l'intérieur de l'estomac au moyen d'un appareil qui fait circuler de l'eau chaude à travers un sac de caoutchouc placé dans l'estomac. Dans cette expérience, la température de l'estomac pouvait être élevée ou abaissée à volonté en modifiant la température de l'eau de circulation. En même temps, on mesure le flux sanguin. En élevant la température de l'intérieur de l'estomac, il était possible d'augmenter le flux sanguin — mais aucune sécrétion ne se produisait, ce qui indique que, bien qu'une augmentation du flux sanguin fût un facteur essentiel du processus de sécrétion, elle n'était pas en elle-même capable d'initier la sécrétion. Si on abaissait la température de l'estomac en faisant circuler de l'eau froide à travers l'appareil, le flux sanguin diminuait considérablement. Si, au cours de cette période de diminution du flux sanguin produite par le froid, on applique un stimulant tel que l'histamine, la sécrétion ne se produit pas — ce qui indique que l'augmentation du flux sanguin est essentielle à la sécrétion. Autre fait curieux : si on élevait la température, même une heure après l'injection d'histamine, la sécrétion se produisait.

Par cette série d'expériences, nous avons donc prouvé qu'il existe un rapport étroit entre le flux sanguin et la sécrétion, et que, lorsqu'on applique un stimulant à l'estomac, les vaisseaux sanguins réagissent en augmentant le flux. Cette augmentation est essentielle à la sécrétion ; sans elle, le stimulant ne produira aucune sécrétion. Ces expériences semblent indiquer que l'inhibition produite par l'extrait pituitaire pourrait s'expliquer par le fait que le flux sanguin est diminué, rendant la sécrétion impossible.

La question qui se posait ensuite était celle de savoir si ce phénomène avait un rapport quelconque avec les activités normales de l'organisme, ou s'il n'est que l'effet pathologique de doses massives. Autrement dit, l'inhibition produite par ces quantités d'extrait est-elle une exagération de quelque mécanisme physiologique ? Il semblerait que la seule méthode d'aborder ce problème est d'étudier la réaction de l'animal hypophysectomisé.

Animaux hypophysectomisés. — Comme nous l'avons déjà signalé, il n'y a aucun changement prononcé ou évident dans l'animal hypophysectomisé qui puisse être attribué à la perte de la sécrétion du lobe postérieur. Puisque la réaction du chat intact à divers stimulants gastriques avait été établie au cours des expériences déjà relatées, on décida d'étu-

dier l'effet de l'hypophysectomie chez cet animal particulier. Un groupe de ces animaux fut choisi, et on pratiqua des fistules gastriques. La réaction à l'histamine, à l'insuline et à l'alimentation simulée fut alors établie, et, par la suite, la glande pituitaire fut enlevée. Les expériences avec les divers stimulants gastriques furent répétées à divers moments après l'hypophysectomie. On arriva aux conclusions suivantes :

1° Chez ces animaux, la sécrétion est diminuée après hypophysectomie ;

2° Le type de courbe est absolument différent; alors que, chez l'animal intact, la quantité d'acide sécrétée augmente brusquement et reste ensuite à un niveau élevé pendant la durée de l'expérience, chez l'animal hypophysectomisé, la quantité d'acide augmente bien plus lentement, donnant un type de courbe prolongé ;

3° Le changement le plus frappant est celui du rapport existant entre l'acide et le volume. Chez l'animal intact, il existe un rapport direct étroit entre les deux. Ainsi, si l'acide augmente, le volume augmente immédiatement. Si on fait un graphique du rapport existant entre l'acide et le volume, la courbe produite est régulière et à montée rapide. Si on essaie de tracer une courbe semblable sur la base de données obtenues d'animaux hypophysectomisés, on constate un effet entièrement différent. Il n'existe absolument aucun rapport entre l'acide et le volume, et, au lieu d'une courbe, on voit une série de points disséminés sur tout le graphique. Chez les animaux hypophysectomisés, il est possible d'avoir un chiffre élevé d'acide avec un petit volume, et inversement. Cette différence de rapports entre l'acide et le volume est, croyons-nous, la première démonstration qui ait été faite de l'existence d'une différence fondamentale entre l'animal intact et l'animal hypophysectomisé qui puisse être attribuée au lobe postérieur.

L'extrait produira encore l'inhibition de la sécrétion dans l'animal hypophysectomisé.

D'après ces observations, la thèse suivante est proposée en ce qui concerne une des fonctions du lobe postérieur. Une sécrétion est produite qui maintient les capillaires du canal alimentaire dans un état constant de demi-contraction. Dans cet état, ils peuvent se dilater lorsqu'un stimulant approprié est appliqué, causant ainsi une augmentation soudaine du flux sanguin et rendant la sécrétion possible. Si cette hormone est absente, alors une augmentation soudaine du flux sanguin ne peut pas se produire lors de l'application d'un stimulant, ce qui résulte en une sécrétion faible ou désorganisée. En ce qui concerne l'estomac, ceci est bien démontré par le manque de rapport entre acide et volume. D'autre part, si une quantité excessive de cette hormone est administrée, alors aucune augmentation du flux sanguin ne peut avoir lieu et, par conséquent, aucun stimulant, si puissant soit-il, n'est susceptible de provoquer une réaction. Nous voyons donc que le lobe postérieur est essentiel à la sécrétion alimentaire. Ceci est non seulement vrai pour l'estomac, mais cette action peut être démontrée dans d'autres glandes. Par exemple, l'injection d'extrait abolira complètement la réaction du pancréas à la sécrétine, alors que l'action sur les glandes salivaires de la pilocarpine peut être considérablement diminuée par l'injection préalable de l'hormone.

L'application de ce fait, pour l'explication de la lésion, semblerait être que, si la sécrétion gastrique est complètement arrêtée, l'acide qui est à l'intérieur de l'estomac peut pénétrer dans la muqueuse et produire une auto-digestion. Ces travaux suggèrent que la muqueuse protectrice de l'estomac dépend, dans une grande mesure, de sa sécrétion continue de suc gastrique. Quand cette sécrétion est arrêtée, comme dans le cas d'injection massive d'extrait pituitaire, la sécrétion qui est déjà à l'intérieur de l'estomac pénètre dans la muqueuse, et il se produit une auto-digestion.

A l'heure actuelle, il n'est pas possible de développer l'application clinique de ces recherches. Dans la maladie de Simmond, qui représente l'état qui se rapproche le plus de l'hypophysectomie chez l'homme, il a été observé des altérations de la sécrétion gastrique d'un type semblable à celles qui se produisent chez les animaux hypophysectomisés. Toutefois, par suite de la rareté de cette maladie, il n'a pas encore été possible de rassembler des données suffisantes.

Références. — Dodds (E.-C.), Noble (R.-L.), Scarff (P.-W.) and Williams (P.-C.), *Proc. roy., Soc. B.*, 1937, t. CXXIII, p. 22.

Dodds (E.-C.), Cutting (W.-C.), Noble (R.-L.) and Williams (P.-C.), *Proc. roy. Soc. B.* 1937, t. CXXIII, p. 27, 39 et 49.

MÉTASTASE PANCRÉATIQUE D'UN SARCOME GLOBOCELLULAIRE DE LA SURRÉNALE (1)

PAR

E. HOUCKE, H. WAREMBOURG et WATEL

Les tumeurs conjonctives de la surrénale sont relativement rares. La plupart d'entre elles appartiennent au groupe des sarcomes. On les rencontre le plus souvent dans le jeune âge, mais on peut aussi les observer chez l'adulte, jusqu'au delà de la cinquantaine (Frænkel). Le sarcome de la surrénale affecte tantôt le type globo-cellulaire, tantôt le type fuso-cellulaire. Cependant, on a signalé des sarcomes mélaniques, des angiosarcomes et des myxosarcomes.

Le sarcome est généralement unilatéral. Les métastases les plus connues portent sur les ganglions lymphatiques péritonéaux et médiastinaux, le poumon, le rein.

Lorsque le sarcome atteint les deux surrénales, un syndrome d'insuffisance se manifeste, dont on ne peut évidemment déterminer cliniquement la cause. Parfois, et l'observation qui va suivre en est une preuve, les métastases peuvent prendre le pas sur la tumeur primitive, en faisant errer le diagnostic durant toute l'évolution de la maladie.

OBSERVATION. — X..., de nationalité polonaise, âgé de trente-quatre ans, entre dans le service de M. le professeur Jean Minet pour un ictère par rétention datant de six semaines.

L'ictère a débuté au niveau des conjonctives et s'est généralisé assez rapidement. Il a été progressif, sans rémissions, sans fièvre. Un amaigrissement considérable (20 kilogrammes) l'a accompagné. Après une évolution de trois semaines, des ganglions cervicaux ont fait leur apparition à droite.

C'est à ce moment que nous voyons le malade. L'examen clinique montre un sujet très amaigri, cachectique, hypothermique, secoué de vomissements incessants, présentant un ictère vert foncé avec décoloration des selles, urines hypercolorées, renfermant des pigments et des sels biliaires.

L'abdomen est excavé et la palpation très gênée par une défense pariétale diffuse. Le bord inférieur du foie déborde de trois travers de doigt le rebord costal. Il est dur, lisse. La vésicule n'est pas perceptible.

La rate n'est pas percutable. En aucun point de l'abdomen on ne peut déceler de tumeur. Au niveau de l'aine droite existe une petite adénopathie dure, insensible. La région cervicale droite est déformée par une énorme adénopathie bosselée, de consistance ligneuse, constituée par un agglomérat de ganglions de grosseurs différentes, mobiles sur les plans profonds.

A gauche, on relève une petite adénopathie cervicale et sus-claviculaire.

L'examen des autres appareils est négatif. Vu l'extrême faiblesse du sujet, une radioscopie est pratiquée dans la seule position frontale. Elle ne décèle aucune image anormale dans les champs pulmonaires.

En résumé, l'ictère par rétention associé à des adénopathies multiples fait poser le diagnostic de cancer de la tête du pancréas.

Le malade meurt dans le collapsus quatre jours après son entrée à l'hôpital.

Autopsie. — Le foie est augmenté de volume, de consistance à peu près normale. La vésicule biliaire est énorme, très allongée (15 centimètres environ) et gorgée de bile épaisse. Toutefois, elle ne dépasse pas le rebord inférieur du foie. La rate est normale.

Dans la région pancréatique, on découvre une tumeur dure, allongée transversalement devant le rachis, constituée par le pancréas hypertrophié, avec cependant une prédilection pour la région de la tête. A la coupe, il n'existe pas de tissu pancréatique visible à l'œil nu en ce point. La tumeur affecte le type lobulé. A mesure que, par des sections successives, on arrive dans la partie moyenne et dans la queue du pancréas, on constate, au milieu du tissu de néoformation, qui est blanc gris, la présence d'îlots brun jaunâtre, que l'examen histologique révélera être du parenchyme pancréatique. La queue même du pancréas est farcie de nodules néoplasiques. Il n'existe pas de ganglions pré-pancréatiques. L'intestin, au voisinage de l'abouchement des canaux pancréatiques, est normal. Le canal cholé-

(1) Travail de la Clinique médicale et phtisiologique de la Faculté de Lille (professeur J. Minet).

doque est étouffé, laminé par le tissu néoplasique, mais son cathétérisme demeure possible.

La surrénale droite est le siège d'une tumeur de la grosseur d'une pomme, bosselée, de consistance ferme, qui est en contact direct avec le pancréas, auquel elle adhère fortement.

La surrénale est enlevée avec le rein. Une coupe sagittale en précise les rapports avec ce dernier. Le pôle supérieur du rein est aplati par la tumeur, qui est à la coupe de couleur blanc gris parsemée de placards rouge brun et d'excavations anfractueuses. Le rein lui-même renferme plusieurs nodules métastatiques d'aspect et de consistance analogues, à disposition centrale ou sous-capsulaire (fig. 1).

La surrénale gauche est normale. Le rein, de ce côté, par contre, renferme deux ou trois petites métastases sous-capsulaires.

L'estomac et l'intestin sont normaux.

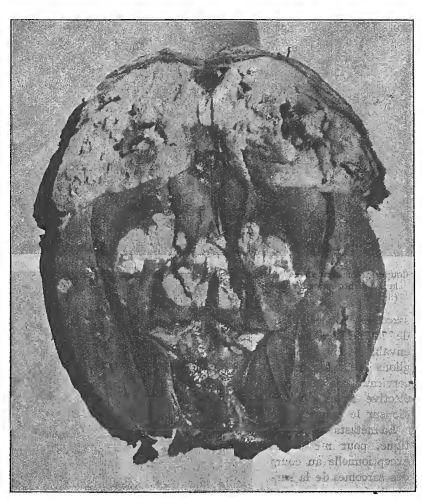
Il n'existe pas de métastases pulmonaires, mais, dans la région trachéo-bronchique droite, on note la présence d'une masse ganglionnaire dure, de la grosseur d'une orange.

Examen histologique. — La surrénale droite est envahie dans sa totalité par des petites cellules rondes, toutes semblables, unies par un stroma conjonctif extrêmement ténu. Un système de néoformations vasculaires, sans parois propres, parcourt la tumeur et lui donne, par places, un aspect nettement hémorragique.

Les coupes du rein permettent de constater que les métastases qu'il renferme sont isolées dans une capsule conjonctive et constituées d'un tissu en tous points analogue à celui que nous venons de décrire (fig. 2).

Il en est de même pour les coupes des divers groupes ganglionnaires hypertrophiés.

Au niveau de la tête du pancréas, une agglomération très dense de petites cellules rondes, au noyau arrondi, riche en chromatine, et muni d'un très mince liséré de protoplasme, constitue l'essentiel de la tumeur. Le stroma conjonctif intercellulaire, très peu abondant, est formé de minces fibrilles conjonctives isolées. Par places, cependant, l'envahissement tumoral semble arrêté par les cloisons interlobulaires du pancréas, qui persistent avec une épaisseur normale. De nombreux vaisseaux sillonnent le tissu sarcomateux : la plupart sont dépourvus de paroi. Au niveau de la tête, il n'existe plus que de rares vestiges de pancréas, sous forme de quelques acini étouffés par la prolifération néoplasique.

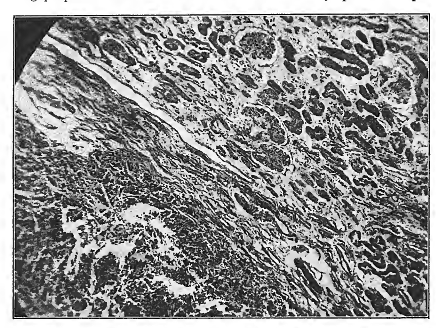


Coupe du rein coiffé de la tumeur surrénale (fig. 1).

Dans les régions de l'isthme et de la queue, une partie de la glande persiste, laminée par le sarcome. En ces points, les acini sont normaux, les îlots de Langerhans-Laguesse con-

servés. Le pancréas paraît donc avoir conservé sa fonction endocrine (fig. 3).

En résumé, l'autopsie et l'examen histologique permettent de conclure à l'existence d'un sarcome globocellulaire de la surrénale ayant envahi le rein, les ganglions médiastinaux et cervicaux, une métastase élective s'étant localisée sur le pancréas.



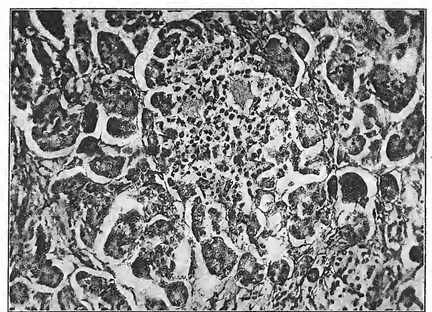
Coupe du rein montrant en bas la métastase sarcomateuse (fig. 2).

La métastase pancréatique, pour n'être pas exceptionnelle au cours des sarcomes de la surrénale, occupe rarement, comme dans notre cas, le premier plan du tableau clinique. Notre malade a commencé et a fini comme un ictère par rétention d'origine néoplasique, et, si des ganglions sont apparus en divers points du système lymphatique, ils affectèrent toujours le type de métastase terminale.

En ce qui concerne le point de départ de cette sarcomatose, il ne peut y avoir de doute quant à l'origine surrénalienne de la néoplasie. On connaît sa fréquence, s'opposant à la rareté du sarcome primitif du pancréas. Oberling, Mondor, dans des travaux récents, tout en ne niant pas la possibilité de l'existence d'un lymphosarcome primitif du pancréas, signalent avec quelle circonspection il faut accepter ce diagnostic. En étudiant nos préparations, nous avons eu l'impression que le sarcome avait envahi secondairement le pancréas et n'était pas né dans la glande elle-même, celle-ci étant refoulée mécaniquement et non envahie.

Par contre, la transformation quasi totale de la surrénale plaidait en faveur de l'origine locale de la tumeur.

L'intégrité de la surrénale gauche expliquait enfin l'absence des symptômes d'insuffisance surrénale. Un dernier point mérite de retenir l'attention : il a déjà été signalé par les auteurs qui ont étudié le sarcome du pancréas : la conservation des îlots de Langerhans-Laguesse, prouvant que la glande avait, jusqu'à la fin, gardé intacte sa fonction endocrine.



Ilot de Langerhans-Laguesse conservé (fig. 3).

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES MÉDICALES DES REINS EN 1937

PAR MM.

Fr. RATHERY et **M. DÉROT**

Parmi les travaux d'ensemble, nous signalerons le livre de Rendu (1), le remarquable ouvrage consacré par Mauriac (2) à la pathogénie des œdèmes, le volume où Rathery (3) a réuni la deuxième série de ses leçons cliniques ayant trait aux néphropathies et aux néphrites, et enfin le livre de Lichtwitz (4). On aimerait à voir ce dernier auteur faire une plus large place aux travaux de l'école française.

A côté de ces ouvrages, citons quelques revues générales étrangères : celle de Lucke (5) résume en dix articles les conceptions actuelles de l'école allemande, celle de Mac Cann (6), qui concerne uniquement les travaux récents anglo-saxons et étrangers.

Anatomie pathologique et physiopathologie.

Snapper (7), dans son rapport au Congrès de Vienne, résume les principaux problèmes de physiologie rénale et reste fidèle à la théorie de la filtration-réabsorption. Govaerts (8) développe, dans son livre, l'ensemble de ses conceptions sur la diurèse, l'albuminurie, l'œdème, la glycosurie et la classification des néphropathies. Signalons les expériences de Binet et Seringe (9) sur les réactions de l'uretère isolé provenant de chiens atteints d'hydronéphrose ou de néphrite expérimentales. A l'aide de l'adrénaline, de l'acétylcholine et de l'histamine, ces auteurs mettent en évidence d'intéressantes modifications fonctionnelles. Delamarc (10), dans sa thèse, établit que l'abaissement de la tension superficielle provoque, chez le chien, des phénomènes vasomoteurs rénaux et des modifications de la diurèse. Il y aurait d'abord oligurie ou anurie, coïncidant avec une vasoconstriction, puis polyurie durable. Pour Platt (11), le syndrome œdémateux résulterait de l'abaissement de la pression glomérulaire, et le syndrome urémique de son élévation. Feyel (12) constate chez la souris, au niveau des cellules à bordure en brosse, une interdépendance entre la sécrétion uréique et la sécrétion chlorurée, avec résorption chlorurée au niveau des segments distaux des tubes.

Von Moraczewski (13) estime toutefois que, si l'élimination de l'azote est parallèle à celle de l'eau, elle n'est pas parallèle à celle des chlorures.

Castaigne (14), Costa (15) font chacun une synthèse de nos connaissances actuelles sur le métabolisme de l'eau, d'où ressort l'importance des facteurs extrarénaux.

Le facteur hépatique est notamment capital pour Paul et Vegh (16), et pour Gerritzen (17). Ce dernier établit l'influence sur la diurèse de la fonction rythmique du foie.

Loeper et Siguier (18), étudiant le rôle du foie dans les œdèmes, pensent que ou la mise en liberté de corps toxiques voisins de l'histamine, ou bien un mécanisme de carence rendent compte des rétentions hydriques chez les hépatiques.

L'influence du système nerveux sur le fonctionnement rénal est étudié par Schneider (19), qui observe, après énervation, une augmentation de la circulation sanguine dans le rein ; par Braun, pour qui l'énervation provoque une pyélectasie favorisant la résorption de substances

(1) RENDU, Foie, Pancréas, Rein. Collection des Petits Précis (Maloine, édit.).

(2) MAURIAC, Physiopathologie des œdèmes. Un vol., 1936. Masson, édit.

(3) RATHERY, Néphropathies et néphrites, Baillière, édit., Paris, 1937.

(4) LICHTWITZ. Die Praxis der Nierenkrankheiten, 1934.

(5) LUCKE, *Deutsche Mediz. Wochenschrift*, 1936, p. 21, 103, 146, 189, 228, 263, 345, 468, 508, 550.

(6) MAC CANN, *Arch. of Int. Med.*, mars 1936, 53-3-630.

(7) SNAPPER, Sond. aus d. Verhandlungsberichten des VI Kong. des Intern. Gesell. f. Urol. *Wien*, 8-12 septembre 1936, Paris, 1936, Doin, édit.

(8) GOVAERTS, La physiologie du rein malade. Un vol., Masson, édit., Paris, 1937.

(9) BINET et SERINGE, *La Presse médicale*, 44-103-2086, 23 décembre 1936.

(10) DELAMARE, Sécrétion rénale et tension superficielle, (*Thèse de Paris*, 1936).

(11) PLATT, *The British Med. Journal*, nos 393-987, 9 mai 1936.

(12) FEYEL (P.), *C. R. Acad. sciences*, 10 février, 24 février et 7 mars 1936.

(13) VON MORACZEWSKI, GRZYCKI et SADOWSKI, *Klin. Woch.*, 14-44-1575, 2 novembre 1935. — VON MORACZEWSKI et SADOWSKI, *Polska Gaz. Lekarska*, 15-28 et 29-558, 19 juillet 1936.

(14) CASTAIGNE, *Journ. méd. français*, 25-9, p. 295, 310, 317, 326, septembre 1936.

(15) COSTA, *Const. End. Metab.*, 1-4-243, 1936.

(16) PAUL, *Klinische Woch.*, 15-3-76, 18 janvier 1936. — PAUL et VEGH, *Orvost Hetilap*, 80-18-408, 2 mai 1936.

(17) GERRITZEN, *Acta medica Scand.*, 89-1 et 2-101, 12 juin 1936.

(18) LOEPER et SIGUIER, *Paris médical*, 26-46-345, 14 novembre 1936. — LOEPER, ROY, PERREAU et VAROY *B. M. S. méd. hôp. Paris*, 3 juillet 1936, 24, p. 1173.

(19) SCHNEIDER et WILDHOLZ, *Z. f. Urol. Chir. und Gyn.*, 43-1-1, 18 janvier 1937.

hypotensives ; par Bariéty (1) qui, à l'aide de l'énervation, rompt l'asynergie réno-tensionnelle provoquée par Z. L. 407.

Govaerts et Deeker, en 1936, avaient trouvé, dans le liquide eéphalo-rachidien et le sang de néphrétiques hypertendus, des propriétés hypertensives relevant de la présenee de tyramine. Govaerts (2) déclare que des expériences ultérieures ne lui ont pas permis de eonfirmer ees faits, qu'il eonsidère eomme non démontrés actuellement.

La théorie filtration-réabsorption, telle que l'avait eonçue Cushny, est maintenant à peu près abandonnée. Presque tous les auteurs admettent même eeux qui sont partisans de la filtration glomérulaire, qu'une part séerétoire importante est dévolue aux tubules. Les auteurs s'efforeent de coneilier ces théories en s'appuyant surtout sur les expérienees de Riehards sur la grenouille ; il en résulte des théories de plus en plus eomplexes. Si la théoric de Cushny avait lc grand mérite d'être elaire, elle ne s'adaptait certainement pas aux faits physiologiques ; dans le désir de eonserver l'idée de filtration ou plutôt d'ultrafiltration glomérulaire, on arrive à proposer des théories qui sont de moins en moins aeeeptables. Un fait intéressant sur lequel Richards avait déjà insisté et qui a été repris notamment par Breter dans *The Kidney in Heeth and Deseases*, par Berglund et Mades, c'est l'intermittenee dans l'aetion des glomérules et l'existenee de plages ou d'îlots séerétoires ou au repos. Ces faits sont à rapprocher de eeux que l'un de nous avait décrits avec Castaigne il y a plus de trente ans, touchant les « modifieations insulaires », tant au point de vue physioloque que pathologique.

Fahr (3), Kowalezykawa (4) abordent le problème de la nature allergique des glomérulo-néphrites. Ce problème rejoint la question des néphrotoxines à l'étude desquelles notre élève Tissandié (5) consaere une importante partie de sa thèse. On sait que Masugi (6) a obtenu des glomérulo-néphrites typiques à l'aide de sérums cytotoxiques. Ces expérienees ont été contrôlées par Hemprieh et Arnold Weiss (7). Ces auteurs pensent que le proeessus comprend deux stades : une eongestion suivie de prolifération endothéliale, une exsudation suivie de prolifération de l'épithélium glomérulaire, donnant lieu à la formation de eorps en croissant.

Kashiwabara (8) aurait préparé d'autre part des eytotoxines agissant spéeifiquement sur les glomérules, l'épithélium glomérulaire et le revêtement épithélial.

Les injeetions de sérum cytotoxique ne sont pas seules à donner de tels aspeets. Masugi et Hibasé (9) obtiennent des glomérulo-néphrites en injeetant dans la veine des cultures de streptoeoques ou de staphylocoques privées de leur milieu de eulture, ee qui eonfirme les résultats obtenus par Pasteur Vallery-Radot, Dérot et Mlle Gauthier-Villars (10) à l'aide de filtrats.

Ces résultats divers eonduisent Fahr à envisager deux faeteurs étiologiques : l'antigène, la réeeptivité, eelle-ci pouvant faire varier eonsidérablement la réaction obtenue. Ainsi, l'allergie rend-elle compte de l'analogie des réaetions obtenues avee des agents néphrotoxiques divers.

Au point de vue anatomo-pathologique, nous eiterons la deseription par Fahr (11) de l'œdème inflammatoire des reins. Les images histologiques décrites sont retrouvées par Nonnenbrueh (12) et par Chabanier (13). Elles rendraient compte de eertaines néphrites suraiguës transitoires et de eertaines anuries séerétoires curables.

Chabanier (14) apporte de nombreuses pièces de biopsie eoneernant les néphrangio-scléroses bénignes ou malignes, encore appelées en Franee néphrites hypertensives.

Kutschera et von Aiehbergen (15) opposent, au point de vue anatomique, la néphrite aiguë infectieuse, qui est une maladic spécifiquement rénale, parfois seeondaire à un foyer infectieux éloigné, et la néphrite vasculaire aiguë : maladie métabolique intéressant les vaisseaux du rein et de bien d'autres organes.

Nous estimons toujours que les elassifications purement anatomiques des néphrites ne correspondent pas à la réalité des faits, et qu'il n'existe pas de néphrites purement glomérulaires ou purement tubulaires ayant leur lésion et leur pathologie propres. Cet avis est en accord avec

(1) Bariéty et Mlle Kohler, *Soc. de biol.*, 19 déeembre 1936.
(2) Govaerts, *Bul. Acad. Royale Méd. de Belgique*, 30 janvier 1937.
(3) Fahr, *Klinische Woch.*, 15-15-505, 11 avril 1936.
(4) Kowalezykawa, *Polska Gazeta Lekarska*, 15-50-162, 13 déeembre 1936.
(5) Tissandie, La néphrite lithiasique (*Thèse de Paris*, 1936).
(6) Cité par Fahr.
(7) Cité par Fahr.
(8) Cité par Fahr.
(9) Cité par Fahr.
(10) Pasteur Vallery-Radot, M. Dérot et Mlle Gauthier-Villars, *Ann. de méd.*, 38-1-100, juin 1935.
(11) Fahr, *Deutsche Mediz. Woch.*, 62-39-1581, 25 septembre 1936.
(12) Nonnenbrueh, *Deutsche Mediz. Woch.*, 1er juillet 1937.
(13) Chabanier, *Soc. fr. urol.*, 15 juin 1936.
(14) Chabanier, Lobo-Onell, de Reuter et Sélu, Les néphro-angio-scléroses et leur traitement (*La Presse médicale*, 44-92-1825, 14 novembre 1936.
(15) Kutsehera et von Aichbergen, *Wiener Klin. Woch.*, 49-10-308, 6 mars 1936.

les conceptions que développent Merklen d'une part, Castaigne (1) de l'autre. Par contre, Benavides (2) approuve la conception de Govaerts, et Franco (3) celle de Volhard. Nous nous réservons de revenir l'an prochain sur les problèmes de classification qu'étudie également Chabanier (4).

Exploration fonctionnelle.

Insistons sur l'importante modification que Pasteur Vallery-Radot (5) apporte à l'épreuve de la P. S. P. qui, faite en un quart d'heure, par voie veineuse, indique un rein normal lorsque l'élimination atteint ou dépasse 25 p. 100 ; un rein lésé si l'élimination est inférieure à 15 p. 100 ; un rein douteux si l'élimination est de 20 p. 100.

Castaigne (6) fait une étude critique des différentes épreuves de diurèse et préfère aux épreuves de Volhard l'étude combinée des courbes de diurèse, de densité et de *p*H, faites chez un sujet qui urine librement après avoir bu à jeun 600 grammes d'eau.

Restal (7) propose une nouvelle relation uréo-sécrétoire basée sur la théorie de Cushny.

Schierbach (8) propose un procédé d'exploration rénale par injection intraveineuse d'indoxyle, tandis que Porge (9) préconise dans le même but l'injection de ferrocyanure de potassium.

Rehn (10) voit, dans l'ammoniurie provoquée et dans la mesure du volume du sang circulant, un moyen de distinguer les troubles rénaux fonctionnels des troubles organiques.

Bohn (11) décrit une réaction colorée à la ninhydrine, qui lui permet de déterminer le pronostic des hypertensions des néphrites aiguës et des albuminuries.

(1) CASTAIGNE, *Journ. méd. français*, 26-6-179, juin 1937.

(2) BENAVIDES, *Actual. Med. mundial*, 6-68.69-286, août-septembre 1936.

(3) FRANCO, *A Medic. contemp.*, 55-13-176, 28 mars 1937.

(4) CHABANIER, LOBO-ONELL et DE REUTER, *J. Sc. méd. de Lille*, 54-3-61, 19 janvier 1936.

(5) PASTEUR VALLERY-RADOT, DELAFONTAINE, ISRAEL et PORGE, *La Presse médicale*, 44-110-2009, 12 décembre 1936.

(6) CASTAIGNE, *Journ. méd. français*, 25-9-327, septembre 1936.

(7) RESTAL, *Rev. Med. de Chile*, 64-9-569, septembre 1936.

(8) SCHIERBACH, *Deut. Arch. f. Klin. Med.*, 178-2-103, 6 octobre 1935.

(9) PORGE, *Concours médical*, n° 33, p. 2376, 15 juillet 1937.

(10) REHN, *Mediz. Klinik.*, 32-37-1237, 11 septembre 936.

(11) BOHN, *Mediz. Klinik.*, 32-16-537, 17 avril 1936.

Les syndromes humoraux.

ÉLÉMENTS MINÉRAUX. — **Chlorure de sodium.** — Letulle et Higounet (12) trouvent, dans l'emploi de l'anéthol-bisulfonate de sodium comme anti-coagulant, un moyen de doser avec plus de précision les chlores plasmatiques et globulaires.

Glatzel (13) note, après les repas, une hypochlorémie allant souvent de pair avec une hyperglycémie.

Bansi (14), dans la pneumonie, constate une certaine indépendance entre l'élimination du chlore et du sodium.

V. Moraczewski (15) revient sur la dilution du sang que provoquent les antidiurétiques tels que le NaCl, dilution qui contraste avec les faibles variations provoquées par le $CaCl^2$ ou SO^4Na^2. Parhon, enfin, constate une hyperchlorie rénale chez les animaux hyperthyroïdisés.

En dehors de ces publications diverses, nous trouvons plusieurs articles sur l'*hypochlorémie* :

Bottin (16), chez le chien atteint d'occlusion intestinale, voit l'hypochlorémie s'intégrer dans un syndrome de déshydratation et de déminéralisation.

Adlersberg (17) note un appauvrissement en chlore chez le chien privé de pancréas, au moins durant les premiers jours, et Cataliotti (18), une hypochlorémie après dérivation biliaire. Rathery (19) observe l'hypochlorémie dans un infarctus du myocarde ; la rechloruration amène la guérison. Rohland (20), chéz 4 vomisseurs et 2 diarrhéiques hypochlorémiques, note que, toutes les fois où il y avait azotémie, il y avait aussi lésions rénales rappelant la néphrite mercurielle. Cette conception anatomique de l'azotémie chloroprive s'oppose à la conception de Kerpel Fronius (21), pour qui ladite azotémie résulte de la déshydratation et de l'oligurie, et de celle de Meyler, qui fait jouer un rôle à l'oligurie et à la désintégration protéidique.

(12) LETULLE et HIGOUNET, *La Presse médicale*, p. 820, 2 juin 1937.

(13) GLATZEL, *Klinische Woch.*, 15-16-555, 18 avril 1936.

(14) BANSI, *Klinische Woch.*, 15-44-1052, 31 octobre 1936.

(15) VON MORACZEWSKI, GRZYCKI, SADOWSKI et GUCFA, *Klinische Woch.*, 15-32-1126, 8 août 1936.

(16) BOTTIN, *Revue belge des sc. méd.*, 8-2-97, février 1936.

(17) ADLERSBERG et WACHSTEIN, *Klin. Woch.*, 16-3-85, 16 janvier 1937.

(18) CATALIOTTI, *La Clin. chir.*, 37-7 et 8-779, juillet-août 1934.

(19) RATHERY, BACHMAN et KLOTZ, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 28 mai 1937.

(20) ROHLAND, *Klin. Woch.*, 15-23-825, 30 mai 1936.

(21) KERPEL-FRONIUS, *Orvosi Hetilap*, 80-19-431, 9 mai 1936.

Dumas (1) et Pujol (2) apportent 2 observations d'hypochlorémie, la première concerne un vomisseur, la seconde un néphritique aigu. Lascano (3) a pu rattacher à l'hypochlorémie un cas d'azotémie gravidique.

Zalezzi (4) note les rapports de l'hypochlorémie avec la tétanie d'origine gastrique.

Enfin, Mach et Sciclounoff (5), étudiant les variations de la chlorémie après injection de chlorure, constatent que le chlorure injecté disparaît immédiatement du sang pour se fixer dans les tissus et qu'au cours de la rechloruration la chlorémie ne s'élève qu'après saturation des tissus.

Sodium. — Hartog (*Soc. chim. biol.*, juillet, 1937) étudie ces bilans sodiques et pense qu'il est en s'appuyant sur eux, difficile de conclure à l'existence d'une action hydratante du sodium.

Potassium. — Szolnoki (6) observe que la courbe de kalémie qui suit l'administration de nitrate est de type différent chez le sujet normal, l'hypertendu et la femme enceinte.

Calcium. — L'hypocalcémie est, pour Roch et Martin (7), fréquente et mal expliquée chez les brightiques. Son association à l'acidose rend compte de l'absence de tétanie.

DÉRIVÉS AZOTÉS. — **Urée**. — La courbe de vingt-quatre heures est étudiée par Wittermanns (8). Castaigne, dans plusieurs articles, s'attache à préciser la signification pronostique des rétentions uréiques et à montrer comment ce taux peut être exagéré dans les azotémies par surcroît. Rennie (9) rappelle que le taux d'urée est sans valeur dans l'azotémie aiguë. Lecoq (10) a, chez le pigeon, produit une polynévrite expérimentale en ajoutant de l'urée à la ration.

(1) DUMAS, REYNAUD, DIDIER, LAURENT et Mlle GAUTHIER, *Soc. méd. hôp. Lyon*, 1er décembre 1936. — DUMAS, RIVALLIER et FOURNIER, *Lyon médical*, 68-57-11-304, 15 mars 1936.

(2) PUJOL, GÉRAUD, MEDAN et TAMOLET, *Soc. méd. chir. et pharm. Toulouse*, mars 1937.

(3) LASCANO, *La Prensa Med. Arg.*, 23-25-1503, 17 juin 1936.

(4) ZALEZZI, *Minerva Medica*, 27 (2)-39-295, 29 septembre 1936.

(5) MACH et SCICLOUNOFF, *J. de chir.*, 48-3-342, septembre 1936.

(6) SZOLNOKI, *Orvosi Hetilap*, 80-40-950, 3 octobre 1936.

(7) ROCH et MARTIN, *Paris médical*, 17 octobre 1936, 42-265. — MARTIN, *Rev. med. Suisse romande*, 55-12-813, 25 octobre 1935.

(8) WITTERMANNS, *Klin. Woch.*, 15-37-1312, 12 septembre 1936.

(9) RENNIE, *Lancet*, 229-5847-658, 21 septembre 1935.

(10) LECOQ, *Soc. de biol.*, 24 octobre 1936.

Créatine et créatinine. — Un nouveau procédé de dosage de la créatinine est décrit par Komm et Leinbrock (11). Ce procédé, qui utilise l'acide dinitrobenzoïque en milieu alcalin, semble d'un réel intérêt. Barrett (12) décrit une réaction plus grossière permettant de dire rapidement si la créatininémie est ou non supérieure à 25 milligrammes.

La créatinurie est augmentée dans l'asystolie pour Kindler (13). L'hypophyse intervient dans le métabolisme de la créatinine pour Cruz (14). La teneur du cœur en créatine est, selon Chanutin (15), augmentée dans l'hypertension expérimentale.

Indoxyle. — L'indoxylurie, dont Böhn (16) et Grüner décrivent un procédé de dosage photométrique, est, pour P. et M. Vauthey (17), un signe de dyspepsie intestinale. Delhaye (18) étudie la valeur pronostique de l'indoxylémie et de l'indoxylurie dans les néphrites chroniques.

Phénols. — Pour Mariano Castex (19), le taux de la phénolémie est proportionnel à l'insuffisance rénale, et l'intensité des phénomènes urémiques en dépend. Müller (20) note, dans certains cas, une élévation de la R. X. P. à la phase pré-mortelle des maladies.

Polypeptides. — Legrand (21) note l'élévation de la polypeptidémie chez la femme enceinte avant le cinquième mois et après l'accouchement. Pelleteur (22) observe que la polypeptidémie est augmentée dans l'insuffisance hépatique et que l'hyperpolypeptidorachie coïncide toujours avec des accidents graves.

Porphyrine. — Waldenström (23) décrit l'analyse chromatographique de l'urine. Vigliani (24) observe la présence de porphyrine dans le sang des saturnins.

(11) KOMM et LEINBROCK, *Mediz. Klinik.*, 32-38-1303, 18 septembre 1936.

(12) BARRETT, *Lancet*, 230-5862-84, 4 janvier 1936.

(13) KINDLER, *Klin. Woch.*, 8-267, 22 février 1936.

(14) CRUZ, *Arch. de Med. Cir. y Espec.*, 39-13-471, 15 juillet 1936.

(15) CHANUTIN et LUDEWIG, *Arch. of Int. Med.*, 57-5-887, mai 1936.

(16) BÖHN et GRÜNER, *Klin. Woch.*, 15-36-1279, 5 septembre 1936.

(17) VAUTHEY (P. et M.), *L'Hôpital*, 24-405-277, avril 1936 ; *le Phare méd.*, Paris, avril 1937.

(18) DELHAYE, *Scalpel*, 89-46-2352, 14 novembre 1936.

(19) CASTEX Mariano et ARNAUDO, *Prensa Med. Argentina*, 33-47-2583, 18 novembre 1936.

(20) MÜLLER, *Mediz. Klin.*, 32-28-934, 10 juillet 1936.

(21) LEGRAND, *Bruxelles méd.*, 16-30-1131, 24 mai 1936.

(22) PELLETEUR, Contribution à l'étude des polypeptides (*Thèse de Paris*, 1936).

(23) WALDENSTRÖM, *Deutsches Archiv. f. Klin. Mediz.*, 178-1-38, juillet 1935.

(24) VIGLIANI et ANGELERI, *Klin. Woch.*, 15-20-700, 16 mai 1936.

Backer (1), Roth (2), Kammerer (3) rapportent des observations de porphyrinurie, tandis que Thomas (4) se consacre à l'étude des porphyrines au cours des leucémies et du chlorome.

Hypoprotidémie. — Si l'on excepte le travail, où Cionini (5) a étudié l'hypoprotidémie des hépatiques et celui où Lumière (6) étudie l'influence des injections de carbone sur la protidémie, deux ordres de recherches sont à retenir : les très intéressants travaux concernant les altérations *qualitatives* des protides sanguins dans les diverses maladies [Achard, Glass (7), Ehrström (8)] ; les travaux concernant le processus de régénération protidique chez l'animal après plasmaphérèse, ces derniers, poursuivis simultanément par Melnick (9) et par Mac Naught (10), complètent les recherches de Whipple (*Cf.* Revue de 1936), mais n'aboutissent pas à des résultats définitifs. Le jeûne, qui élève la protidémie de manière considérable pour Melnick, n'a qu'une action restreinte pour Mac Naught. Le pouvoir régénérateur des différents aliments azotés est trouvé quelque peu différent par les divers auteurs.

Les rapports de l'hypoprotidémie avec l'œdème sont abordés par Mauriac (11), dont une observation semble démontrer que les grandes suppurations sont capables d'entraîner des œdèmes par fuite quotidienne et prolongée des albumines sanguines par le pus, en dehors de toute amylose, de toute lipoïdose, de toute néphrite.

Hyperprotidémie. — Carnot (12) note, dans le myélome multiple, l'importance de l'hyperprotidémie due à une augmentation de globuline. Cette augmentation n'existerait qu'en l'absence de protéinurie de Bence Jones, mais pourrait s'associer à l'amylose. L'hyperprotidémie existerait également dans la méningite tuberculeuse (Bariéty) (13).

Glucides. — Œfelein (14) observe, dans les néphrites azotémiques, une réaction d'hyperglycémie provoquée très importante, sans glycosurie. Pour Siacca (15), l'injection intraveineuse de solution chlorurée hypertonique abaisse la glycémie.

Rubens-Duval (16), chez les azotémiques, sépare deux phases : phase de tolérance avec glycémie haute, protidoglycémie moyenne ; phase de décompensation avec glycémie normale ou basse, très forte hyperprotidoglycémie.

Villaret, Justin-Besançon, Rubens-Duval et Barbier (17) observent également, au cours de l'urémie aiguë expérimentale du lapin, une élévation du sucre protidique, que l'un de nous avait déjà longuement étudié chez le chien avec Bierry Bordet et Mlle Levina une glycémie libre haute, puis basse. Ces modifications iraient de pair avec une diminution des réserves glycogéniques du foie et des muscles. Pour ces auteurs, l'urémie amènerait d'abord l'épuisement des réserves de sucre du foie et des muscles, puis la mobilisation des réserves glucidiques liées aux protides des tissus.

Pour Serane (18), l'hypercholestérolémie des azotémiques s'observe à la phase de tolérance et est peut-être un processus de défense.

Équilibre acidobasique. — Sannie, Huguenin et Truhaut (19) étudient expérimentalement l'influence de l'élévation provoquée de la réserve alcaline sur les troubles physiopathologiques de l'élimination rénale. Berndt (20) montre la difficulté qu'il y a à apprécier exactement l'acidose sanguine, quel que soit le procédé employé.

Violle (21) et Dérot (22) publient chacun une revue générale sur le *p*H urinaire.

(1) Backer Grondahl, *Acta chirurg. Scandinavica*, 76-1 et 2, 15 janvier 1935.

(2) Roth, *Deutsches Archiv. f. Klin. Mediz.*, 178-2-185, 6 octobre 1935 ; *Orvosi Hetilap*, 80-42-994, 17 octobre 1936.

(3) Kammerer et Meyer, *Arch. f. Klin. Med.*, 179-4-392, 9 octobre 1936.

(4) Thomas, *Bruxelles médical*, 16-39-1454, 26 juillet 1936.

(5) Cionini, *Minerva Medica*, 27-33-145, 18 août 1936.

(6) Lumière (Aug.), Meyer (P.) et Thibaudet (M.-A.), *C. R. Soc. de biol.*, 122-308, 1936 ; *Avenir médical*, 34-5-129, mai 1937.

(7) Glass, *Wiener Klin. Woch.*, 49-48-1460, 27 novembre 1936.

(8) Ehrström, *Acta Med. Scandinavia*, 90-5 et 6-427, 19 décembre 1936.

(9) Melnick, Cowgill, et Burach, *The J. of Exp. Med.* 64-6-897, décembre 1936.

(10) Mac Naught, Scott, Woods et Whipple, *J. of Exp. Med.*, 63-2-277, février 1936.

(11) Mauriac, *Presse méd.*, 44-60-1215, 25 juillet 1936.

(12) Carnot, Bénard, Caroli et Kayser, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 53-6-206, 12 février 1937.

(13) Bariéty, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 1937, 12 février, p. 215.

(14) Œfelein, *Klin. Woch.*, 15-12-407, 21 mars 1936.

(15) Siacca, *Il Policlinico, Sez. pratica*, 43-43-1914, 26 octobre 1936.

(16) Rubens-Duval et, P. Barbier, *Bull. méd.*, 18-291, 1er mai 1937.

(17) Villaret, Justin-Besançon, Rubens-Duval et Barbier, *Soc. de biol.*, 12 juin 1937.

(18) Serane, *Soc. hydr. et climat. méd. Paris*, 1er mars 1937.

(19) Sannie, Huguenin et Truhaut, *Soc. de biol.*, 11 janvier 1936.

(20) Bernd (M.), *Arquivosrio Grandenses de Medicina*, 16-4-145, avril 1937.

(21) Violle, *La Médecine*, 17-3, mars 1936.

(22) Dérot, *L'orientation médicale*, octobre 1936.

Syndromes cliniques.

Albuminurie. — Koranyi (1) conclut, d'expériences faites sur des reins isolés, que l'albuminurie est un phénomène de filtration et non une sécrétion de protides altérés.

Noël Fiessinger et Gaultier (2) notent la présence d'albuminurie chez deux érythrémiques. Ce fait témoignerait de l'existence d'une congestion rénale analogue à celle des asystoliques.

Lucke (3) attribue l'albuminurie orthostatique à des troubles circulatoires ou nerveux. Grabfield (4) constate que la teneur en soufre de l'albumine urinaire est plus élevée dans les glomérulo-néphrites et dans les albuminuries orthostatiques ou gravidiques que dans les néphroses.

Protéinurie de Bence Jones. — Outre le travail de Carnot (*loc. cit.*), citons sur ce sujet le travail de Meyler (5), pour qui la protéine de Bence Jones dérive d'une destruction leucocytaire.

Hypertension. — L'hypertension, dont von Buday (6) essaie de démêler les lois d'hérédité, est étudiée dans ses rapports avec les néphrites par Chabanier et par Pickering.

Goldblatt par compression de la veine rénale provoque une hypertension durable (*J. Of. Exp. Med.* 1937-671-677).

Chabanier (7), adoptant les conceptions allemandes, distingue, parmi les hypertensions, la néphrangiosclérose bénigne et la néphrangiosclérose maligne. Son article fait apparaître les difficultés qu'il y a parfois à les distinguer cliniquement l'une de l'autre ; il témoigne également de l'analogie existant entre la glomérulo-néphrite chronique et la néphrangiosclérose maligne arrivées à un stade avancé.

Pickering (8) attribue l'hypertension des néphrites aiguës à une vaso-constriction des vaisseaux périphériques par dérèglement nerveux, ce qui l'oppose à l'hypertension des néphrites chroniques.

En dehors de ces trois articles, mentionnons les mémoires suivants : Braun et Schellong (9) opposent l'hypertension nerveuse constitutionnelle et l'hypertension endocrinienne.

Halbron (10) étudie les rapports de l'hypertension et des endocrines ; Jores (11), Braun et Menendez (12), ceux de l'hypertension et de l'hypophyse. Villar (13) rapporte un cas d'hypertension survenue au cours d'une pancréatite hémorragique. Dumas (14), qui a observé des crises hypertensives dans deux cas de zona.

May (15) apporte un bel exemple d'hypertension nerveuse. Nobécourt (16) montre la complexité de l'hypertension juvénile, qui serait souvent hérédosyphilitique pour Pinard (17). Sur le plan pathogénique et expérimental, Peoples (18) obtient des hypertensions avec la benzédrine. Leiter (19) ne retrouve qu'avec inconstance des substances hypertensives dans le plasma des malades.

Böger et Wezler (20) montrent l'existence d'une parésie capillaire dans l'hypertension rouge. Meillaud (21) attribue un rôle pathogénique à l'action au système nerveux « presseur » rénal. Thiébaut (22) a, dans un cas d'hypertension maligne avec sclérose rénale, décelé à l'autopsie un corticosurrénalome dont le rôle étiologique lui semble probable.

La multiplicité de ces facteurs justifie la classification de Dumas (23), qui distingue la maladie hypertensive et les hypertensions d'accompagnement. Au point de vue thérapeutique, Moia (24) considère que, dans l'hypertension chronique, la saignée est inutile et dangereuse. Fabre (25) préconise l'autohémothérapie, Risak (26) les

(1) KORANYI, *Orvosi Hetilap*, 80-25-579, 20 juin 1936.
(2) FIESSINGER (Noël) et GAULTIER, *Soc. franç. d'hématologie*, 5 mai 1937.
(3) LUCKE, *Deut. Med. Woch.*, 62-3-104, 9 janvier 1936.
(4) GRABFIELD et PRESCOTT, *Arch. Int. Med.*, 75-6-1081, juin 1936.
(5) MEYLER, *Arch. Int. Med.*, 57-4-708, avril 1936.
(6) VON BUDAY, *Deutsches Med. Woch.*, 62-10-387, 10 mars 1936.
(7) CHABANIER, LOBO-ONELL, DE REUTER et E. LELU, *Presse méd.*, 44-92, 1823, 14 novembre 1936.
(8) PICKERING, *Mundo medico*, 11e an., 485, 22 février 1937.
(9) BRAUN et SCHELLONG, *Deutsche Mediz. Woch.*, 62-10-371, 6 mars 1936.

(10) HALBRON et KLOTZ, *Presse méd.*, 43-46-913, 8 juin 1935.
(11) JORES (Arthur), *Klin. Woch.*, 15-24-841, 13 juin 1936.
(12) BRAUN MENENDEZ, *Rev. Arg. de cardiol.*, 1-6-415. janvier-février 1936.
(13) VILLAR, PAUZAT et LÉVY, *Soc. méd. et chir. de Bordeaux*, juillet 1936.
(14) DUMAS, *Soc. méd. hôp. Lyon*, 12 mai 1936.
(15) MAY (Ét.) et Mme BROUET-SAINTON, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 52-3-103, 22 janvier 1937.
(16) NOBÉCOURT, *Progrès méd.*, 63-34-1327, 22 août 1936 ; an 43, n° 6-221 ; n° 7-257, 8 et 15 février 1936.
(17) PINARD et Mlle CORBILLON, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 53-15-583, 30 avril 1937.
(18) PEOPLES et GUTMANN, *Lancet*, 5881-1107, 16 mai 1936.
(19) LEITER, *Arch. of Int. Med.*, 57-4-729, avril 1936.
(20) BOYER et WEZLER, *Klin. Woch.*, 15-16-559, 18 avril 1936 et 15-17-605, 25 avril 1936.
(21) MEILLAUD, Sur les hypertensions rénales et plus particulièrement sur le rôle des nerfs du rein dans l'hypertension (*Thèse de Paris*, 1936 ; *Progrès médical*, 50-1937, 12 décembre 1936).
(22) THIÉBAUT, GUILLAUMAT et PLACA, *Presse médicale*, 53-990, 3 juillet 1937.
(23) DUMAS, Maladie hypertensive et syndrome d'hypertension, Masson, édit.
(24) MOIA et BATTLE, *Catedra y Clinica*, 322, septembre 1936.
(25) FABRE et PAILLOUX, *Gaz. hebd. sc. méd. de Bordeaux*, 57-10-153, mars 1936.
(26) RISAK, *Wiener Klin. Woch.*, 49-11-340 13 mars 1936.

diurétiques et les calmants, Sivo (1) une hormone pancréatique, Spickmann (2) note l'influence hypotensive du régime déchloruré et du régime vert à tendance alcaline.

Goyanes (3) donne la préférence à une intervention comportant la résection des ganglions cœliaques semi-lunaires et d'une demi-surrénale. Cette prédilection pour les interventions nerveuses rejoint les conclusions de la thèse de Meillaud.

Rétention chlorée sèche. — Labbé (4) rapporte une observation tout à fait typique de rétention chlorée sèche avec azotémie sans hypertension.

Œdème. — Un cas fort rare par hypoprotidémie idiopathique est étudié par Cope (5), qui a constaté une achlorhydrie gastrique. Atkinson (6) a guéri un œdème menstrué par des injections d'extrait placentaire.

Lésions oculaires. — Volhard (7) distingue les lésions rétiniennes de l'urémie aiguë, qui sont l'expression d'un œdème cérébral et la rétinite angiospastique qui est liée à une hypertonie avec spasme vasculaire (hypertension blanche) et non à l'insuffisance rénale. Cette rétinite indique que l'hypertension a atteint le stade des altérations secondaires. Elle manque dans l'hypertension rouge. Thiel (8) n'observe de rétinite angiospastique que dans les hypertensions prolongées et plus spécialement chez les hypertendus pâles. Une rétinite angiospastique, chez un hypertendu rouge, indique l'évolution vers l'hypertension pâle. C'est à une conclusion voisine qu'aboutit un article très documenté de Correa Meyer (9).

Bonnet et Bonamour (10) attribuent aux lésions oculaires de l'hypertension trois phases : hypertension simple, artériosclérose, rétinite. Mawas (11) s'est occupé surtout de la rétinite azotémique, méconnue par l'école allemande. Son étude anatomique lui fait considérer l'œdème papillo-rétinien comme la lésion initiale. Les plaques homogènes ne sont ni des graisses, ni du cholestérol, ni de la fibrine. Les chargements les plus nets portent sur la couche des fibres nerveuses. Braun (12) enfin, posant la question des rapports de la rétinite diabétique avec le brightisme, pense que les lésions rétiniennes des diabétiques dépendent des altérations vasculaires sans qu'on en puisse toutefois faire la preuve.

Symptômes divers.— P. Merklen et Israël (13) ont observé, chez un hypertendu azotémique les symptômes d'une *paralysie faciale* périphérique à gauche, puis à droite. Une hémorragie intrapétreuse leur paraît en cause.

Leyritz (14) note la fréquence de la *température inverse* chez les azotémiques avec psychose.

Broustet (15) se demande si la *péricardite brightique* n'est pas souvent une péricardite chez un brightique.

Lévy-Valensi (16) étudie un cas de confusion mentale avec stupeur chez un azotémique.

Les *hémorragies des néphritiques* sont, pour Alsina Bofill (17), accompagnés d'un T. S. augmenté d'un T. C. normal et d'un signe du lacet positif. Les rétentions aromatiques seraient le facteur déterminant.

Reins et endocrines.

Peremy (18) a vu une dégénérescence rénale polykystique coïncider avec une absence presque totale de cellules basophiles du lobe antérieur.

Broustet (19) relate un cas d'azotémie terminale dans la maladie d'Addison.

Mainzer (20) observe que l'hormone corticale fait disparaître les troubles des fonctions rénales existant chez les addisoniens, troubles dont Monnier (21) étudie la reproduction expérimentale. Cet auteur, qui admet une répartition inégale de l'azote non protidique dans le plasma et

(1) SIVO et EGEDY, *Orvosi Hetilap*, 80-28-659, 12 juillet 1936.
(2) SPICKMANN, *Klin. Woch.*, 15-36-1271, 5 septembre 1936.
(3) GOYANES et PARRA LAZARO, *Gaceta Med. Esp.*, 10-6-281, 1936.
(4) LABBÉ, *Journ. des praticiens*, an 49, 49-801, 7 décembre 1935.
(5) COPE et GOADBY, *Lancet*, 5827-1038, 4 mai 1935.
(6) ATKINSON et IVY, *J. A. M. A.*, 106-7-515, 15 février 1936.
(7) VOLHARD, *Klin. Woch.*, 15-48-1745, 28 novembre 1936.
(8) THIEL, *Klin. Woch.*, 15-49-1785, 5 décembre 1936.
(9) MEYER CORREA, *Arqu. Rio Grandenses de Medicine*, 15-12-607, décembre 1936.
(10) BONNET et BONAMOUR, *J. méd. Lyon*, 17-389-197, 20 mars 1936. — BONAMOUR, Étude du fond de l'œil dans l'hypertension artérielle (*Thèse de Lyon*, 1936).
(11) MAWAS et KAPUSCINSKI, *Soc. opht. Paris*, décembre 1936.
(12) BRAUN, *Klin. Woch.*, 15-34-1198, 22 août 1936.
(13) MERKLEN et ISRAEL, *B. M. S. méd. hôp. Paris*, 12 juin 1936.
(14) LEYRITZ, *Presse méd.*, 44-99-2004, 9 décembre 1936.
(15) BROUSTET, TRAISSAC et GARIC, *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, an 56, 29-452, 21 juillet 1935.
(16) LÉVY-VALENSI, BOREL et MICOUD, *Semaine hôp. Paris*, 11-1-24, 1er janvier 1936.
(17) ALSINA-BOFILL (J.), *Medicina Catalana*, VI-33-715, 15 juin 1936.
(18) PEREMY, *Arch. f. Klin. Med.*, 179-6-617, 29 décembre 1936.
(19) BROUSTET, TRAISSAC et GARIC, *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, 57-35-550, 30 août 1936.
(20) MAINZER (Fritz), *Schweiz. Med. Woch.*, 67-2-31, 9 janvier 1937.
(21) MONNIER, *B. M. Soc. sc. méd. et biol. Montpellier* et *Lang. méd.*, mars 1936.

les hématies, aurait observé, dans l'insuffisance surrénale, une rétention surtout plasmatique.

Néphrites toxiques. Néphrites infectieuses.

Néphrites toxiques. — Mentionnons tout d'abord quelques observations isolées concernant la *néphrite du rubiazol* (Hanns et Mangeney) (1), la *néphrite de l'évipan sodique* (Pervès) (2), la *néphrite bismuthique* (Gadrat) (3). Un travail expérimental de Pasteur Vallery-Radot (4) montre que l'injection de sels d'argent ne donne pas de néphrite anatomiquement décelable.

La *néphrite mercurielle* fait l'objet de plusieurs travaux au point de vue pathogénique. Bordier (5) pense, avec Merget, que le mercure se trouve dans le sang à l'état de vapeur et non de combinaison albumineuse. Sollmann (6) étudie la teneur en mercure des différents organes et trouve une teneur maxima au niveau du rein ; cependant, l'élimination est infiniment plus forte par voie digestive que par voie urinaire. Pick (7) trouve que l'électro-cardiogramme présente, au cours de la néphrite mercurielle, des anomalies rappelant celles des péricardites. Au point de vue anatomique, Londres (8) constate que la néphrite mercurielle est distincte à la fois des néphrites et des néphroses, et mérite une place à part dans cette classification trop absolue. Au point de vue clinique, un malade d'Andrade et Lamas (9) présenta de l'hypertension et de l'éclampsie. Au point de vue thérapeutique, la rechloruration peut, comme le montrent Mach et Oppikofer (10), provoquer une forte rétention chlorée malgré une hypochlorémie plasmatique et globulaire persistante. Elle mérite cependant, d'après Nava (11), d'être employée avec prudence à la phase d'anurie et plus largement après réapparition de la diurèse.

Sur la *néphrite saturnine*, citons plusieurs publications d'ordre étiologique : origine hydrique [Divry (12), Denéchau (13), Altmann (14)]; intoxication par le moût (Teleky) (15), par le maquillage (Bartleman) (16); intoxication professionnelle chez les ouvriers cigariers [Jordans (17), Kronenberg (18)] et chez ceux faisant la métallisation au plomb (Cheymol) (19). Le traitement iodé amènerait, chez les saturniens, une mobilisation du plomb et la production d'accidents aigus (Fellinger) (20).

La *néphrite aurique*, dont Rathery et Hurez (21) relatent une curieuse observation, donne lieu à des aspects variés que Denise Bourgeois (22) classe ainsi : formes hyperalbuminuriques, forme œdémateuse, forme hématurique, forme glycosurique, formes associées à l'amylose. Anatomiquement, ce serait une tubulonéphrite sans atteinte glomérulaire. L'or est retrouvé dans les cellules de revêtement. Il s'agirait plutôt d'une réaction d'intolérance que d'intoxication. Les facteurs extrarénaux jouent un rôle capital.

La *morphine*, d'après Macrez (23), ne provoque aucun accident rénal.

L'*acridine* a donné lieu à une azotémie mortelle dans un cas de septicémie à Friedlander, observé par Guy Laroche (24). Elle donne, chez l'animal, des lésions rénales que décrit Tavares (25).

(1) HANNS et MANGENEY, *Soc. méd. Strasbourg*, 27 février 1937.

(2) PERVES, BADELEU et BROCQ, *Acad. chirurgie*, 4 novembre 1936.

(3) GADRAT, *S. méd. chir et pharm. de Toulouse*, 7 juillet 1936.

(4) PASTEUR VALLERY-RADOT, SERINGE et Mlle GAUTHIER-VILLARS, *Soc. de biol.*, 15 février 1936.

(5) BORDIER, *Paris méd.*, 26-35-130, 29 août 1936, 27 juin 1936.

(6) SOLLMANN et SCHREIFER, *Arch. of Int. Med.*, 57-1-46, janvier 1936.

(7) PICK, *Med. Klin.*, 32-49-1665, 4 décembre 1936.

(8) LONDRES, *Deutsche Med. Woch.*, 62-42-1713, 16 octobre 1936.

(9) ANDRADE et LAMAS, *Deutsche Med. Woch.*, 62-37-1498, 11 septembre 1936.

(10) MACH et OPPIKOFER. *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 5 juin 1936.

(11) NAVA (Pedro), *O. Hospital*, 8(II)-10-1109, octobre 1936.

(12) DIVRY et ÉVRARD, *Bull. méd.*, an 50, 14-231, 4 avril 1936.

(13) DENECHAU et CANONNE, *Bull. méd.*, 50-47-777, 21 novembre 1936.

(14) ALTMANN et NAWORNY, *Wien. Klin. Woch.*, 49-20-613, 15 mai 1936.

(15) TELEKY, *Wiener Klin. Woch.*, 49-9-273, 28 février 1936.

(16) BARTLEMAN et DUKES, *British Med. Journal*, 3923-528, 14 mars 1936.

(17) JORDANS et KIJLMANS, *Nederlandsch. Tijdschrift voor geneeskunde*, 80-4-304, 25 janvier 1936.

(18) KRONENBERG et WALLIEN, *Nederlandsch Tijdschrift voor geneeskunde*, 80-33-3175, 15 août 1936.

(19) CHEYMOL, *Presse méd.*, 44-71-1395, 2 septembre 1936.

(20) FELLINGER, *Med. Klin.*, 32-18-600, 1er mai 1936.

(21) RATHERY et HUREZ, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 3 juillet 1936.

(22) BOURGEOIS (Mme née Denise Proche-Brussel), Les néphrites auriques des tuberculeux (*Thèse de Paris*, 1936).

(23) MACREZ, Étude des effets de la morphine sur la diurèse et sur la dépuration rénale en particulier chez les cardiaques (*Thèse de Paris*, 1937).

(24) GUY-LAROCHE et BROCARD, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 53-14-567, 23 avril 1937.

(25) TAVARES et SALVADOR JUNIOR, *Portugal medico*, 21-5-181, mai 1937.

Citons encore un cas d'azotémie et d'albuminurie provoquées par injection massive de caféine (Wüllenweber) (1) et un cas d'insuffisance rénale par injection prolongée d'alcali (Steele) (2).

Néphrites infectieuses. — Sont à citer des observations de néphrite typhoïdique [Landau (3), Ciaudo (4)], pneumonique (Mante) (5), paludéenne (Ledoux) (6), staphylococcique, qu'il s'agisse de furoncles [Natin (7), Pedroso (8)] ou de septicémie [Rigdon (9); amibienne (Girolami) (10), scarlatinense [Lemierre (11), Nobécourt (12)] (néphrite associée à une lésion cardiaque), oslérienne [Van Heerswynghels (13), Maurage (14), Chabrol et Sallet (15)], diphtérique (Brugsch) (16). Selon Mac Lean (17), la diphtérie maligne est justiciable de la rechloruration. Selon de Gouvea (18), les infections pyélonéphritiques à pyocyaniques sont moins rares qu'on ne le penserait.

D'agrès Michel Conte (19), la toxine streptococcique injectée à l'animal ne provoque de lésions rénales qu'autant qu'elle est portée au contact d'éléments nerveux végétatifs. La néphrite tuberculeuse est étudiée par Lorenzi (20), qui envisage la question des albuminuries rebelles chez les tuberculeux ; par Mondon (21), qui relate un cas de néphrite mortelle avec syndrome humoral néphrosique ; par Ét. Bernard (22), qui, observant un cas de néphrite œdémateuse puis azotémique apparue chez un bacillaire après thoracotomie, hésite à rattacher le cas à la tuberculose et préfère y voir la conséquence d'une infection intercurrente. Cette façon de voir est critiquée par Paraf.

Étiologies diverses. — La *glomérulo-néphrite aiguë*, qu'étudie à nouveau Chabanier (23), réagit favorablement à l'amygdalectomie, parfois après une courte phase d'aggravation (Best) (24). Sept cas de *néphrites après transfusion* sont observés par Goldring (25). Trois furent mortels. Les sangs étaient incompatibles. Les *troubles rénaux post-opératoires* sont étudiés dans leur ensemble par Debrez (26), par Laduron et par Derom (27). Pour les prévenir, Fleck (28) conseille de multiplier les épreuves fonctionnelles. Au point de vue humoral, la hausse des polypeptides et de l'urée est de règle le premier jour pour Mortela (29), Ferracani (30) et pour Lévy (31), et c'est le taux atteint par les polypeptides qui règle le pronostic.

L'hypochlorémie est inconstante pour Heusser (32) ; elle n'accroît pas la désassimilation azotée pour Lévy et est à l'origine du défaut de péristaltisme pour Heusser. La rechloruration n'est à faire qu'avec contrôle humoral (Heusser). Trevani (33) conseille d'injecter de l'hexaméthylène tétramine. Cependant, Decker (34) ne pense pas qu'il existe une néphrite fonctionnelle post-opératoire. L'azotémie dépend, pour lui, de l'oli-

(1) Wüllenweber, *Münchener Med. Woch.*, 83-50-2033, 14 décembre 1936.
(2) Steele, *J. A. M. A.*, 106-24-2049, 13 juin 1936.
(3) Landau et Heldi, *Polska Gazeta Lekarska*, 15-26-492, 28 juin 1936 ; *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 10 juillet 1936.
(4) Ciaudo et Hawthom, *Comité méd. Bouches-du-Rhône*, 5 mars 1937.
(5) Mante (Dumitresco), *Ann. de méd.*, 39-5-461, mai 1936.
(6) Ledoux, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 21 mai 1937.
(7) Natin et Rovere, *Semana medica*, 44-6-423, 11 février 1937.
(8) Pedroso et Machin, *Vida Nueva*, 11-4-235, 15 avril 1937.
(9) Rigdon, *Arch. of Int. Med.*, 57-1-117, janvier 1936.
(10) Girolami, *Bull. delle Scienze med.*, 11e série, t. III, 6-539, novembre-décembre 1935.
(11) Lemierre, *Bull. méd.*, 50-39-633, 26 septembre 1936.
(12) Nobécourt, *Concours méd.*, 58-5-291, 2 février 1936.
(13) Van Heerswynghels, *Soc. chir. hôp. Bruxelles*, 10 avril 1937.
(14) Maurage, Contribution à l'étude des formes rénales de l'endocardite lente (*Thèse de Paris*, 1936).
(15) Chabrol et Sallet, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 53-7-254, 19 février 1937.
(16) Brugsch et Fülling, *Klin. Woch.*, 15-11-366, 14 mars 1936.
(17) Mac Lean, *Lancet*, 5890-129, 18 juillet 1936.
(18) Gouvea (J. de), Laeorte et Santos (M.), *O. Hospital*, 11-6-633, juin 1937.
(19) Conte (Michel), Les affinités de la forme streptococcique pour le système neuro-végétatif (*Thèse de Paris*, 1937).
(20) Lorenzi, Les albuminuries rebelles au cours de la tuberculose pulmonaire. Étude clinique, biologique et thérapeutique (*Thèse de Marseille*, 1935-1936).
(21) Mondon, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 53-21-840, 11 juin 1937.
(22) Bernard (Ét.), Laudat, Gauthier-Villars (P.), *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 52-5-161, 5 février 1937.
(23) Chabanier et Lobo-Onell, *Gaz. hebd. des sc. méd. Bordeaux*, 56-37-578, 15 septembre 1935.
(24) Best, *Z. f. Inn. Med.*, 57-40-841, 3 octobre 1936.
(25) Goldring et Graef, *Arch. of Int. Med.*, 58-5-825, novembre 1936.
(26) Debrez, *Scalpel*, 87-32-1109, 11 août 1934.
(27) Derom, *Scalpel*, 87-40-1365, 6 octobre 1934.
(28) Fleck, *Argn. Rio Grandenses de Medicina*, 16-1-12, janvier 1937.
(29) Mortela et Ruff, *Prensa Med. Argentina*, 24-3-157, 20 janvier 1937.
(30) Ferracani, *Prensa Med. Argentina*, 44-21-1084, 26 mai 1937.
(31) Lévy (Max), *Journ. urol.*, 41-2-112, février 1936.
(32) Heusser, *Helvetica Med. Act.*, 3-1-155, mai 1936.
(33) Trevani, *Wiener Med. Woch.*, 86-10-275, 7 mars 1936.
(34) Decker *Rev. méd. Suisse romande*, 56-14-865, 25 décembre 1936.

gurie, et l'hypochlorémie n'a probablement rien à voir avec le rein.

Néphrite lithiasique. — Tissandié (1) montre que, dans la lithiase unilatérale, les lésions rénales sont souvent bilatérales et peuvent donner lieu à une néphrite azotémique sans hypertension ni œdème, distincte de la lésion provoquée par les calculs rénaux. Ces lésions sont dues probablement à l'action de néphrotoxines provenant du rein lésé, et dont l'action est favorisée par la diathèse du malade.

Néphropathies d'origine nerveuse. — Feldstein (2) groupe sous ce titre les troubles fonctionnels : anurie, oligurie, albuminurie, azotémie succédant aux différentes lésions cérébrales ou rachidiennes et les lésions rénales provoquées par une altération des filets nerveux sympathiques. Des exemples de ce deuxième ordre de faits sont rapportés par l'auteur : néphrite par balle située au contact d'un rein, néphrite par rachianesthésie, néphrite secondaire à un zona récidivant ou à un méningiome.

L'azotémie au cours des hémorragies digestives, découverte par Clausen et par Christiansen est notée par Alsted (3) dans 12 cas sur 26. Elle dépendrait de la résorption, de la déshydratation et parfois de la baisse tensionnelle. Pour Borst (4), qui a étudié 4 cas, cette azotémie s'accompagne d'hyperchlorémie plasmatique et globulaire avec hypochlorurie.

Les hépatonéphrites.

Après avoir fait l'objet de la thèse de Vague les hépatonéphrites sont étudiées dans le livre de Maurice et Renée Dérot (5), le mémoire de Vague et Bosc (6), des articles de Rathery (7), de Castaigne (8), de Pytel (9), Nonnenbruch (10), Weiser (11), Nicaud (12), Matsuo (13) et ses collaborateurs. La définition est basée par Cornil et Vague sur l'anatomie, par Pasteur Vallery-Radot et Dérot sur la clinique. Castaigne pense que l'hépatonéphrite n'est pas une maladie, mais un syndrome, d'ailleurs déjà connu de Frerichs et auquel conviendrait le nom d'ictéroligurique.

L'étiologie est très complexe. Au bilan de leurs causes toxiques infectieuses ou diathésiques, dressé par les divers auteurs (Vague et R. et M. Dérot), il convient d'ajouter, selon Vasilesco (14), le chlorure de potassium et, selon Pytel, les traumatismes hépatiques. En outre, Vague et Bosc insistent sur la fréquence de la nature allergique. Quelques observations récentes d'hépatonéphrite par transfusion (Goldring) (15), par endocardite maligne (Chabrol et J. Sallet) (16), par intoxication alimentaire ou alcoolique (Faltitschek) (17), par fièvre récurrente (Koang) (18), par infection à *Perfringens* (Lemierre) (19) qui sont à signaler. L'observation de Lemierre est remarquable par son évolution vers la guérison et par la polyglobulie réactionnelle qui suivit. Rivera (20) consacre un mémoire à l'évolution des idées sur la fièvre bilieuse hémoglobinurique, qui est peut-être une maladie spécifique.

Parmi les intoxications fungiques, c'est surtout le syndrome phalloïdien qui, selon Roch (21), serait d'ordre hépatonéphritique.

Au point de vue clinique, M. et R. Dérot décrivent trois formes aiguës principales : hépatonéphrite simple, hépatonéphrite hémorragique, hépatonéphrite hémolytique ; trois formes aiguës plus rares : hépatonéphrite œdémateuse, méningohépatonéphrite, hépatonéphrite fruste et enfin des hépatonéphrites chroniques.

Au point de vue humoral, Rathery et Dérot, Nonnenbruch (*loc. cit.*) opposent à un syndrome à prédominance hépatique, un syndrome à prédominance rénale.

(1) TISSANDIÉ, La néphrite lithiasique (*Thèse de Paris*, 1936.

(2) FELDSTEIN, Les néphropathies d'origine nerveuse. *Thèse de Paris*, 1936.

(3) ALSTED, *Am. J. of the Med. Sc.*, 192-2-199, août 1936.

(4) BORST, *Nederlandsch. Tigdschrift voor geneeskunde*, 80-21-2310, 23 mai 1936.

(5) DÉROT (Maurice) et DÉROT-PICQUET (Renée), Les hépatonéphrites. Un vol., Baillière, 1936. — DÉROT-PICQUET (Renée), *Thèse de Paris*, 1936. — DÉROT, *Paris méd.*, 27-21-457, 22 mai 1937.

(6) VAGUE et BOSC, Contribution à l'étude du phénomène anaphylactique dans la pathogénie des hépatonéphrites aiguës. Un vol., Leconte, édit., Marseille, 1937.

(7) RATHERY, Néphropathies et néphrites, 2e série, p. 258, 274, 283.

(8) CASTAIGNE, *Journ. méd. français*, 26-5-148, mai 1937.

(9) PYTEL (Anton), *Wiener Klin. Woch.*, n° 25, 1937 ; *Arch. f. Klin. chir.*, 187-28-1, 1936.

(10) NONNENBRUCH, *Münch. Med. Woch.*, 16-6-29, 1936.

(11) WEISER, *Med. Klin.*, 32-45-1524, 6 novembre 1936.

(12) NICAUD, LAUDAT et GERBEAUX, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 53-23-959, 25 juin 1937 ; *C. R. Soc. de biol.*, juillet 1937 ; *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 4 décembre 1936.

(13) MATSUO (Iwao), *Japanese Journal of Med. Sc.*, 8; *Internal Med. Pedia. Psych.*, vol. IV, n° 1, 1935.

(14) VASILESCO, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 53-10-378, 12 mars 1937.

(15) GOLDRING et GRAEF, *Arch. of Int. Med.*, 58-5-825.

(16) CHABROL et SALLET, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 53-7-254, 12 février 1937.

(17) FALTITSCHEK et IBESS, *Wiener Klin. Woch.*, 49-11-325, 13 mars 1936.

(18) KOANG, SONG et KO KING, *Bull. méd. de l'Université l'Aurore, Shanghaï*, n° 14, juin 1936.

(19) LEMIERRE, LAPORTE, REILLY et LAPLANE (R.), *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 52-20-831, 4 juin 1937.

(20) RIVERA, *Rev. méd. Cub.*, 48-1-47, janvier 1937.

(21) ROCH, *Schwez. Med. Woch.*, 24 octobre 1936.

Nicaud (*loc. cit.*) apporte des documents intéressants sur la lipidémie que, dans deux observations de spirochétose, il trouve très élevée, alors que la cholestérolémie était normale ou abaissée. Cette constatation est en accord avec les recherches de Moreau et Laudat, avec une observation de Rathery, Dérot et Tanret, résumée dans le livre de M. et R. Dérot, et avec les constatations expérimentales de Vague.

Au point de vue expérimental et anatomique, Cornil et Vague (1) apportent des documents sur les hépatonéphrites par l'urane ; Vague et Haimovici (2) sur les accidents hépato-rénaux postopératoires ; Cornil et Vague, Patoir, des documents sur l'intoxication apiolique. Au point de vue thérapeutique, les travaux de Binet (3) sur l'intoxication phalloïdienne soulignent l'intérêt du traitement sucré, ceux de Le Calvé (4) celui de la rechloruration. Nonnenbruch (*loc. cit.*) préconise cependant l'ingestion d'urée.

Dans l'ordre pathogénique, Weiser (*loc. cit.*) émet une hypothèse d'après laquelle l'hyposthénurie serait d'origine extrarénale. Elle serait la conséquence d'un abaissement de la fraction organique non uréique de l'urine ; fraction qui a un fort pouvoir diurétique. Pour Pytel (*loc. cit.*), qui envisage les cas des hépatonéphrites succédant à une intervention hépatique, la lésion rénale serait secondaire et dépendrait d'une substance contenue dans le sang et provenant soit de la désintégration des cellules hépatiques, soit de l'intestin, dont les élaborations toxiques ne sont plus arrêtées par le foie. Une place de premier plan est à faire aux travaux de l'école japonaise : venant après les recherches de Sato sur le yakriton, recherches que résume Varay (5) dans un article, les recherches de Matsuo et de ses collaborateurs, et notamment d'Oshima, apportent des documents très importants. Matsuo (6) a étudié et fait étudier séparément, chez l'animal, les conséquences hépatiques d'une lésion rénale, les conséquences rénales d'une lésion hépatique. Il constate que, dans l'ensemble, quand le rein est lésé, les différentes fonctions du foie, qu'elles soient ou non synergiques des fonctions rénales, s'élèvent, à l'exception du test au galactose ; si les troubles rénaux persistent ou augmentent, il y a, dans un deuxième temps, insuffisance hépatique. Pour expliquer cela, plusieurs hypothèses ont été émises : lésion simultanée du foie (Mizuno), facteur nerveux (Kubo et Yamamota), rétention dans les humeurs d'une substance hépato-excitatrice (Mizuta et Matsuda), facteur hépatogène que semble démontrer les expériences de circulation croisée de Oishi. Quand le foie est lésé, au contraire, le rein l'est aussi, comme si le foie assurait normalement la protection du rein (Fukami et Yagata). Il n'y a jamais suppléance du foie par le rein.

Kimara et Konishi ont étudié d'autre part l'influence réciproque des hépatotoxines et des néphrotoxines sur des cellules de culture provenant du foie et des reins. Ils ont observé une action croisée qui contraste avec la spécificité habituelle des cytotoxines.

Cardionéphrites. — Netter (7), qui consacre à ce sujet sa thèse, distingue des cardionéphrites aiguës : endocardites malignes, néphrites aiguës avec bruit de galop sans hypertension ; des cardionéphrites subaiguës : maladie d'Osler, et des cardionéphrites chroniques.

Le nanisme rénal.

A cette curieuse affection, Rathery (8) consacre une clinique au cours de laquelle il étudie une observation avec autopsie. Debré (9) pense que le nanisme rénal s'accompagne fréquemment de polydipsie et que ces variétés de formes cliniques sont à décrire : nanisme avec dilatation urinaire, avec hypertension, avec syndrome néphrosique, avec troubles du métabolisme glucidique, avec malformation congénitale associée, et enfin rachitisme rénal sans petite taille.

Fanconi (10) insiste sur le nanisme glyconéphrosique avec rachitisme hypophosphatémique.

(1) CORNIL, OLMER et VAGUE, *Progrès médical*, 14-44-1681, 31 octobre 1936. CORNIL et VAGUE, *Soc. anat. Paris*, 5 novembre 1936 ; *Paris méd.*, 26-30-69, 25 juillet 1936.

(2) VAGUE et HAIMOVICI, *Arch. méd. génér. et col.*, 5-3-81, 1936.

(3) BINET et MAREK, *Presse méd.*, 44-73-1417, 9 septembre 1936.

(4) LE CALVÉ, *Presse méd.*, 44-89-1724, 4 novembre 1936.

(5) VARAY, *Presse méd.*, 44-105-2118, 30 décembre 1936.

(6) SEITARO MATSMUOTO, *The Japanese Journal of Gastro-enterology*, VII, 1935, 1er Janv. 1er juillet et 1er septembre. — NOBUO MIZUTA et TATSUO MATSUNRA, *The Jap. Journ. of Gastro-ent.*, VII, 1-23, 1935 ; VIII-2-57, 1935. — YUKICHI KANSAI, *The Jap. Journ. of Gastro-ent.*, VII-3-136, 1936. — SHOZO NUMA, *The Jap. Journ. of Gastro-ent.*, VIII-4-196, 1936. — BUNJI NAKAI, *The Jap. Journ. of Gastro-ent.*, VIII-4-210, 1936. — ARAI SAKUJI, *The Jap. Journ. of Gastro-ent.*, IX-1-1, 1937. — HIROSHI ISHIDA, *The Jap. Journ. of Gastroent.*, IX-1-11, 1937.

(7) NETTER, Les Cardionéphrites (*Thèse de Paris*, 1936).

(8) RATHERY, Néphropathies et néphrites, 2e série, p. 332.

(9) DEBRÉ (Robert), MARIE (J.) et JAMMET (M.-L.), *Presse méd.*, 44e année, 49-913, 19 juin 1937 ; 52-972, 30 juin 1937. — DEBRÉ, NACHMANSHON, MARIE (J.) et BIDOU, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 8 janvier 1937. — JAMMET, Nanisme rénal (*Thèse de Paris*, 1936).

(10) FANCONI, *Deutsche Med. Woch.*, 62-29-1169, 17 juillet 1936.

Vires (1), Chabrol (2) rapportent chacun un cas d'infantilisme rénal ; Jacquelin et Bonnet (3), un cas de nanisme rénal avec sénilité précoce ; Chown (4), un cas de rachitisme rénal. Du nanisme rénal, il faut rapprocher le cas curieux de Debré (5), où il y avait nanisme, néphrite, hépatosplénomégalie, lacune osseuse, troubles thermiques.

Au point de vue pathogénique, Debré pense à l'intervention d'une lésion des centres nerveux régulateurs du trophisme viscéral, du métabolisme organique et du développement capable de créer soit une polycorie, soit un gigantisme partiel, soit une cirrhose des reins ou du foie.

Au point de vue expérimental, Pappenheimer (6), par une destruction rénale partielle, associée à un régime carencé en calcium, provoque chez l'animal des lésions analogues au rachitisme rénal. Rutishauser (7) parvient à provoquer expérimentalement des lésions osseuses en provoquant des néphrites.

Affections rénales diverses.

Hémoglobinurie. — Batschwaroff (8) rapporte un cas d'hémoglobinurie par amidopyrine ; Terplan (9), un cas par ingestion de quinine chez une femme enceinte. Rivera (10) étudie la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Cain (11), observé un cas de syndrome de Marchiafava, syndrome où s'associent une anémie hyperchrome, un ictère, une hémoglobinurie, une hémosidérinurie et qui résulterait d'un trouble du métabolisme du fer.

Brulé (12), à propos de deux cas d'hémoglobinurie paroxystique qui se présentèrent, l'un comme un ictère, l'autre comme une néphrite hématurique, souligne les difficultés du diagnostic, affirme l'importance de l'épreuve de Donath et Lansteiner, et l'absence de toute fragilité globulaire.

(1) VIRES, BAUMEL et SERRE, *Soc. sc. méd. et biol. Montpellier* et *Lang. méd.*, mai-juin 1936.

(2) CHABROL, *Progrès méd.*, an 43, 4-142, 25 janvier 1936.

(3) JACQUELIN et BONNET, *Sem. hôp. Paris*, 12-13-382, 1er juillet 1936.

(4) CHOWN, *British. J. of Surg.*, 23-91-552, janvier 1936.

(5) DEBRÉ, MARIE, MIGNON et CLÉRET, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 53-19-777, 21 et 28 mai 1937.

(6) PAPPENHEIMER, *J. of Exp. Med.*, 64-6-965, décembre 1936.

(7) RUTISHAUSER, *Soc. Anat.*, 2 juillet 1936.

(8) BATSCHWAROFF, *Deutsche Med. Woch.*, 62-19-774, 8 mai 1936.

(9) TERPLAN, *J. A. M. A.*, 106-7-529, 15 février 1936.

(10) RIVERA, *Rev. méd. cubana*, 48-1-47, janvier 1937.

(11) CAIN, CATTAN, HARRISPE et V. DER BOIJEN, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 52-3-70, 22 janvier 1937.

(12) BRULÉ, HILLEMAND et GAUBE, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 1937. 12 février p. 189.

Chabrol (13), plus éclectique, pense qu'il n'est pas de frontières précises entre l'hémoglobinurie et l'ictère hémolytique qu'unissent des cas mixtes.

Bjorn-Hansen (14) fait une analyse séméiologique très poussée de l'affection. Au point de vue pathogénique, il pense que l'hémoglobinémie qui précède toujours l'hémoglobinurie peut être masquée en raison de la fixation de l'hémoglobine dans le tissu réticulo-endothélial. Un choc humoral existe fréquemment, mais il semble être non le fait initial, mais une conséquence de la destruction globulaire.

Lotze (15) et Armentani (16) ont chacun obtenu des résultats thérapeutiques intéressants à l'aide d'injection de vitamine C.

Néphrose lipoïdique. — Cette affection peut s'observer au cours de la maladie de Nicolas et Favre (Doré) (17) ; elle peut être en rapport avec le paludisme (Fabry) (18) ou être révélée par une grossesse (d'Antona) (19). La réaction de Takata peut y être positive (Rathery et Ferroir) (20). Pour Ferro-luzzi (21), l'hypoprotidémie due à une altération des albumines qui deviennent filtrables est un symptôme capital qui cependant n'explique pas l'œdème. La présence de corps biréfringents dans les urines n'est pas pathognomonique (Guimaraes) (22). L'évolution peut être heureusement influencée par une rougeole (Weill-Hallé) (23). Le régime d'Epstein, la thyroïde et l'ingestion d'urée (Orgaz) (24) ont un effet favorable, sauf dans les formes mixtes [Pierret (25), Leenhardt (26)]. Le pronostic est, d'une manière générale, très difficile à préciser, car, pendant longtemps, l'on peut craindre l'apparition d'une séquelle azotémique [Castaigne et Chaumer-

(13) CHABROL, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 52-3-84, 22 janvier 1937.

(14) BJORN-HANSEN, *Acta med. Scandin.*, 88-2 et 4-129, 20 mars 1936.

(15) LOTZE, *Klin. Woch.*, 15-26-941, 27 juin 1936.

(16) ARMENTANI et BENTSATH, *Klin. Woch.*, 15-44-1594, 31 octobre 1936.

(17) DORÉ, LAFFERRE et BREUIL, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 10 juillet 1936.

(18) FABRY, GUILLERM et RAGIOT, *Soc. path. exotique*, 13 janvier 1937.

(19) D'ANTONA, *Minerva medica*, 27-1-21, 26 mai 1936.

(20) RATHERY et FERROIR, *Soc. de biol.*, 4 juillet 1936.

(21) FERRO-LUZZI et ROMEO, *Arch. di pat. et chir. méd.*, 16-4-329, août 1936.

(22) VILLELA GUIMARAES, *O. Hospital*, 11-1-43, janvier 1937.

(23) WEILL-HALLÉ, PAPAIOANNOU et S. LEVI, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 27 novembre 1936.

(24) ORGAZ, JORGE, *Gaceta medica de Cordoba*, An I-11-218, février 1937.

(25) PIERRET, LEFEBVRE et CHRISTIAENS, *Soc. méd. du Nord*, novembre 1936.

(26) LEENHARDT, BOUCOMONT, CAYLE et BARNAY, *Soc. sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, janvier-février 1937.

liac (1), Nobécourt (2), Gautier (3)]. Citons encore les observations de Marañon (4), de Romano (5), de Landau (6), de Taillens (7) et le mémoire d'Ambard (8) sur le fonctionnement rénal au cours de la néphrose lipoïdique. Dans l'ensemble, on peut conclure, avec Rathery (9), que la néphrose lipoïdique est une maladie autonome qui doit être distinguée de la néphrite chronique avec troubles lipidoprotidiques. La première est une maladie primitive de la nutrition, la seconde est une néphrite ; aussi y a-t-il azotémie, acidose, troubles du fonctionnement rénal associés à des troubles plus ou moins dissociés du métabolisme lipidoprotidique.

Quoi qu'il en soit, la lipoïdose rénale est à distinguer de la lipomatose rénale, que décrit White (10), du xanthome du rein étudié par Melicow (11) et des cas de lipémie sans atteinte rénale, dont Bernhard (12) a observé un cas chez un sujet travaillant l'aniline.

Rein gravidique. — Chez presque toutes les femmes enceintes, après cinq mois, il y aurait, pour Gambetta (13), des modifications de l'*Urea clearance* et de la P. S. P. Chez les pré-éclamptiques existerait, pour Mussey (14), un spasme des artérioles précapillaires de l'angle et de la rétine.

Les divers accidents rénaux possibles sont, pour Pigeaud (15), les suivants :

Néphrite albumineuse simple, néphrite avec œdème, néphrite hypertensive qui, d'après Dupont (16), peut survivre à l'accouchement, néphrites mixtes. La plus grave est la néphrite hypertensive. Pour Bugeaud (17), l'albuminurie prédispose à l'infection et particulièrement à la pyélonéphrite.

L'anémie gravidique va souvent de pair avec la néphrite pour Moore (18). L'azotémie gravidique est parfois chloroprive pour Lascano (19). Une insuffisance surrénale existerait dans l'éclampsie pour Fauvet (20). Browne (21) n'admet pas que l'éclampsie soit due à une rétention humorale de substances hypertensives, car l'enfant né de mère éclamptique n'est pas hypertendu. Rabago (22) traite l'éclampsie par la méthode de Stroganoff : anesthésie ou chloroforme pendant l'accès, puis morphine et chloral.

Pyélonéphrite. — Étudiées dans leur ensemble par Duvergey (23), leurs formes infantiles font l'objet d'un article de Liège (24) et leurs formes gravidiques d'une revue générale de Labignette (25). Dans la pathogénie de ces dernières interviendrait, pour Stœckel (26), une intoxication du système nerveux végétatif, fréquente surtout chez les femmes hypoplastiques ou de type asthénique. Dans le traitement des pyélonéphrites qu'étudie Lepage (27), Lévy Fortunato (28) fait une large place aux régimes cétogènes et alcalins alternés, Baron Paul (29) préconise le sérum de Vincent associé aux lavages du bassinet et à la cure de La Preste. Lepoutre (30) a guéri une pyélonéphrite avec hématurie par la transfusion jointe au lavage du bassinet.

En ce qui concerne l'*amylose*, citons les revues de Vidal (31), de Renaudin (32) et de Marchand (33),

(1) CASTAIGNE et CHAUMERLIAC, *Journ. méd. français*, 26-6-203, juin 1937.

(2) NOBÉCOURT, *Concours médical*, 59-7.471, 14 février 1937.

(3) GAUTIER, *Rev. méd. de la Suisse romande*, 56-7-415, 10 juin 1936.

(4) MARAÑON, *El siglo medico*, 97-4295-331, 4 avril 1936.

(5) ROMANO, *La Prensa Medica Argentina*, 23-30-1731, 22 juillet 1936.

(6) LANDAU, TEMKIN et KOGAN, *Polska Gazeta, Lekarska*, 15-46-885, 15 novembre 1936.

(7) TAILLENS, *Schweizerische Med. Woch.*, 66-24-569, 13 juin 1936.

(8) AMBARD, *La Médecine*, 17-4-233, mars 1936.

(9) RATHERY, *Journ. méd. français*, 26-6-192, juin 1937 ; 26-6-198, juin 1937 ; *Schweizerische Med. Woch.* 66-36-853, 5 septembre 1936.

(10) WHITE et CAMBRIDGE, *J. of Urology*, 31-5-699, mai 1934.

(11) MELICOW, *J. A. M. A.*, 105-10-768, 7 septembre 1935.

(12) BERNHARD, *Schweiz. Med. Woch.*, 66-11-261, 14 mars 1936.

(13) GAMBETTA (Aurélio), *Semana medica*, 44-11-785, 18 mars 1937.

(14) MUSSEY, *Am. J. of Obst. and Gynec.*, 31-6, juin 1936.

(15) PIGEAUD, *Journ. méd. et chir. pratique*, 108-8-197, 25 avril 1937.

(16) DUPONT, *Bull. méd.*, N° 18-295 1er mai 1937.

(17) BUGEAUD, L'albuminurie gravidique est-elle une cause prédisposante de l'infection puerpérale ? (*Thèse de Bordeaux*, 1935-1936).

(18) MOORE JOCELYN et PILLMANN-WILLIAMS (R.), *British Med.* J. 3949-528, 12 septembre 1936.

(19) LASCANO, *Pensa medica Argentina*, 23-25-1503, 17 juin 1936.

(20) FAUVET, *Klin. Woch.*, 15-38-1356, 19 sept. 1936.

(21) BROWNE et DODDS, *The Lancet*, 5880-1059, 9 mai 1936.

(22) RABAGO (José), *Prensa Med. Mexicana*, p. 79, 15 juillet 1937.

(23) DUVERGEY, *Gaz. des hôp.*, 109-56-997, 11 juillet 1936.

(24) LIÈGE, *Concours méd.*, 58-51-3627, 20 déc. 1936.

(25) LABIGNETTE, *Gaz. des hôp.*, 109-68-1189, 26 août 1936.

(26) STŒCKEL, *Deutsche Med. Woch.*, 52-3-99, 17 janvier 1936.

(27) LEPAGE, *Rev. méd. française*, 15-9-849, déc. 1934.

(28) LÉVY-FORTUNATO, *A Medicina contemporanea*, 55-2-23, 10 janvier 1937.

(29) BARON (Paul), Conduite à tenir en présence d'une colibacillose urinaire chronique. Un vol., 1937.

(30) LEPOUTRE, *Journ. des sc. méd. de Lille*, 54-39-289, 27 septembre 1936 ; *Soc. franç. d'urologie*, 18 mai 1936.

(31) VIDAL, *Gaz. des hôp.*, 109-101-1753, 19 décembre 1936 ; 102-1785, 26 décembre 1936.

(32) RENAUDIN, *Rev. méd. française*, 16-9-841, décembre 1935.

(33) MARCHAND, Sur quelques formes particulières de l'amylose rénale (*Thèse de Paris*, 1936).

et les recherches expérimentales de Carnot (1) sur le coefficient de rétention du rouge congo.

Angiome rénal. — L'angiome de la papille rénale se révèle par des hématuries avec parfois douleur rénale. Il peut être, selon Caballos (2), reconnu par la pyélographie. C'est d'un processus de télangiectasie pyélique que relèverait, selon Blum (3), l'hématurie essentielle familiale.

Infarctus du rein. — Alors que Bosson (4) consacre sa thèse aux gros infarctus rénaux, Nora (5) relate un cas d'inhibition rénale par thrombose veineuse chez un lithiasique.

Rein cardiaque. — Langeron (6) et Fruchard (7) distinguent les cardiaques purs, les cardiorénaux. Chez les premiers, il y a en cas d'asystolie légère. imparidensité supérieure à 10°; en cas d'asystolie grave, imparidensité inférieure à 10°. Dans ce dernier cas, le rapport chloré est inférieur à 0,52, l'ammoniurie provoquée positive. Chez les cardiorénaux, le rapport chloré dépasse 0,55, l'ammoniurie provoquée est négative. Il y a paridensité.

Traitement.

Régime. — Pour Don (8), la restriction des protides, qui ne doit pas être systématique, ne sera jamais abaissée au-dessous de deux tiers de gramme par kilogramme de poids corporel. Roux (9) étudie la déchloruration et la rechloruration. Marinesco (10) applique cette dernière aux crises gastriques du tabes. Huguenin, par l'alcalinisation, arrive à ralentir la montée de l'azotémie.

Injections sucrées hypertoniques. — Employées par Suzor (11) contre les accidents convulsifs de l'éclampsie, ces injections sont, pour Roch (12), rarement contre-indiquées en dehors du diabète ; elles ont un effet bienfaisant sur l'état général, mais leur action diurétique et leur action sur l'azotémie est variable.

Diurétiques. — Hildebrandt (13) expérimente une dizaine de diurétiques populaires : le thé de Chine est le plus actif. Mercier (14) obtient de bons résultats avec l'*Ortosiphon stamineus*, Lutembacher (15) avec l'*Adonis vernalis*. Platt (16) préconise le chlorure d'ammonium dans la néphrose lipoïdique. Grüter (17) souligne l'action calmante d'une préparation de théophylline-phényl-éthyl barbyturique-éthylène-diamine.

Bexen (18) préconise une théobromine acétylsalicylée. Pour Mach (19), les diurétiques mercuriels prudemment maniés sont sans danger en cas d'œdème rénal. Leur effet est excellent pour Kleeberg (20), pour Parkinson (21) et pour Ramsden (22). Ce dernier auteur a, dans un cas, observé pendant vingt-quatre heures une diurèse horaire de 570 centimètres cubes. Pour Decourt (23), la diurèse mercurielle donne lieu, chez le sujet normal, à deux phases successives d'augmentation, puis de baisse de la chlorémie et de l'hydrémie. Chez les œdémateux, les phases d'hyper et d'hypochlorémie existent, mais l'hydrémie, par contre, s'abaisse dès la première heure. Pour Sollmann (24), si l'on tient compte des doses de mercure injectées, les composés minéraux ou colloïdaux utilisables sont plus actifs que les composés organiques ; par contre, la voie d'injection importe peu.

Larget et Lamare (25) ont obtenu, dans une néphrite aiguë, de bons résultats en combinant l'action de la cortine à celle de la rechloruration.

Tislowitz (26) obtient, avec l'acide ascorbique,

(1) CARNOT, CACHERA, Mlle T. MELIK, *Soc. de biol.*, 13 mars 1937.
(2) CABALLOS (A.) et TRABUEC (Ar.), *Prensa Med. Argentina*, 23-26-1517, 24 juin 1936.
(3) BLUM, *Med. Klin.*, 32-37-1254, 11 septembre 1936.
(4) BOSSON, Les gros infarctus du rein (*Thèse de Lyon*, 1935-1936).
(5) NORA, MARCEL et DEROME, *Soc. méd. chir. des hôp. libres*, 3 novembre 1936.
(6) LANGERON, PAGET et FRUCHART, *Presse méd.*, 44-65-1289, 12 août 1936.
(7) FRUCHARD, Le fonctionnement rénal dans l'asystolie. Contribution à l'étude du rein cardiaque et des états cardio-rénaux (*Thèse de Nancy*, 1936, n° 26).
(8) DON, *British Med. J.*, 3930-985, 16 mai 1936.
(9) ROUX, La déchloruration et la rechloruration en thérapeutique (*Thèse de Lyon*, 1934. Un vol., Bocs et Riou).
(10) MARINESCO et VASILESCO, *Romania Medica*, 14-1-1, 1er janvier 1936.
(11) SUZOR, *L'hôpital*, 24-403 *bis*-227, mars 1936.
(12) ROCH, MARTIN et SCICLOUNOFF, *Ann. de Méd.*, 39-287-3, mars 1936.
(13) HILDEBRANDT, *Münch. Med. Woch.*, 83-49-1999, 4 décembre 1936.
(14) MERCIER et MERCIER, *Bull. méd.*, 50-31-523, 1er août 1936.
(15) LUTEMBACHER, *Bull. méd.*, 50-34-563, 22 août 1936.
(16) PLATT, *British Med. J.*, 3949-548, 12 sept. 1936.
(17) GRUTER, *Münch. Med. Woch.*, 83-27-1091, 3 juillet 1936.
(18) BEXEN, *Deutsche Med. Woch.*, 62-8-307, 21 février 1936.
(19) MACH, *Rev. méd. Suisse romande*, 56-8-483, 25 juin 1936.
(20) KLEEBERG, *Deutsche Med. Woch.*, 62-3-100, 17 janvier 1936.
(21) PARKINSON et THOMPSON, *Lancet*, 230-5862-16, 4 janvier 1936.
(22) RAMSDEN, *British Med. J.*, 3935-1159, 6 juin 1936.
(23) DECOURT, GUILLAUMIN et SAPIN, *Soc. de biol.*, 24 octobre 1936. — DECOURT, FISCHER et GUILLAUMIN, *B. M. Soc. méd. hôp. Paris*, 1435, 6 novembre 1936 ; 1541, 20 novembre 1936.
(24) SOLLMANN et SCHREIBER, *Arch. of Int. Med.*, 58-6-1067, décembre 1936.
(25) LARGET et LAMARE, *Soc. franç. urol.*, 6 juillet 1936.
(26) TISLOWITZ, *Polska Gazeta Lekarska*, 15-16-299, 19 avril 1936.

des effets diurétiques qui, pour Henkel, s'exercent surtout en cas de cirrhose. Musgnug (1) considère la transfusion sanguine comme le traitement des insuffisances rénales chirurgicales.

Dans le brightisme hypertensif, l'action antispasmodique du SO^4Mg a paru utile à Izar (2).

Hydrologie. — Rathery (3) distingue deux actions de la cure thermale : une action sur le rein assurée par les cures de diurèse, une action sur le facteur extrarénal assurée par des cures variables suivant les cas : c'est en tenant compte de ces deux indications que doit être choisie la cure adéquate à chaque type de néphropathie et à chaque type de néphrite.

Moyens divers. — Platt (4) et Evans (5) préconisent le fer pour lutter contre l'anémie qui est fréquente au cours du brightisme aigu et chronique.

Fox (6) améliore les hypertendus par des bains de bras chauds. L'anurie est traitée par la rachianesthésie (Hayes) (7), l'adrénaline (Bejslechem) (8). Tiberi (9) expérimente avec succès l'auto-ourothérapie dans les néphrites aiguës hémorragiques.

Désinfection urinaire. — L'action favorable de l'acide mandélique dans les pyélonéphrites retient l'attention de Oliva (10), Jomain (11), Newns (12), Rosenheim (13), Plichet (14). Méze (15) préfère une solution de MnO^4K et d'acide borique. Rubritius (16) utilise le sérum spécifique et les eaux minérales de Karlsbad et Marienbad. Amblard (17) préconise Vittel; Le Bourhis (18), le cathétérisme uretéral.

(1) MUSGNUG, *Der Chirurg*, 8-23-924, 1er décembre 1936.
(2) IZAR, *Rassegna int. di clinica e terapia*, 15 janvier 1936.
(3) RATHERY, Le rôle de la cure thermale dans les néphrites. Recueil du professeur Madejowsky, 1935, p. 57.
(4) PLATT, *British Med. J.*, 3947-437, 29 août 1936.
(5) EVANS, *British Med. J.*, 3946-400, 22 août 1936.
(6) FOX, *Lancet*, 5826-984, 27 avril 1935.
(7) HAYES et PARAMORE, *Lancet*, 229-5845-554, 7 septembre 1935.
(8) BEJSLECHEM, Sur le traitement de certaines anuries par l'adrénaline (*Thèse de Paris*, 1935-1936).
(9) TIBERI, *Diagnosi*, 111, juin 1935.
(10) OLIVA, *Sem. medica*, 44-2248-458, 11 février 1937.
(11) JOMAIN, *Ann. méd. chir.*, 1-3-78, décembre 1936.
(12) NEWNS et WILSON, *Lancet*, 231-5906-1087, 7 novembre 1936.
(13) ROSENHEIM, *Lancet*, 231-5906-1083, 7 novembre 1936.
(14) PLICHET, *Presse méd.*, 44-87-1696, 28 octobre 1936.
(15) MEZE, *Orvosi Hetilap*, 80-41-959, 10 novembre 1936.
(16) RUBRITIUS, *Med. Klin.*, 32-37-1240, 18 septembre 1936.
(17) AMBLARD, *Bull. Med.*, 27-453, 3 juillet 1937.
(18) LE BOURHIS, Contribution à l'étude du traitement des pyélonéphrites gravidiques (*Thèse de Bordeaux*, 1935-1936).

Un point toujours controversé est la place à faire à la chirurgie dans la cure des néphrites. Ses résultats sont douteux pour Rubenstone (19), bons pour Austin (20). Chabanier obtient cependant de la décapsulation tardive. Fuchs (21) estime qu'elle augmente la diurèse, peut-être en drainant un œdème local.

De Beaufond (22) observe une amélioration passagère dans un cas opéré à un stade ultime ; Barge (23), dans un cas terminé par la mort, trouve à l'autopsie que le rein était unique.

Cain (24) traite avec succès la néphrite hématurique par décapsulation unilatérale ; la tension s'est élevée parfois après l'intervention, et des récidives ont été notées. A côté de la décapsulation, on peut avoir recours à la phénolisation du pédicule rénal. Monti (25) obtient, par ce procédé, une guérison des néphralgies rebelles. Leriche (26), par la résection des splanchniques, supprime, dans les hypertensions paroxystiques, les troubles fonctionnels.

Un jugement définitif sur ces diverses méthodes continue d'être impossible.

(19) RUBENSTONE, *Medical Record*, 143-11-479, 3 juin 1936.
(20) AUSTIN, *Scalpel*, 89-12-378, 21 mars 1936.
(21) FUCHS, *Wiener Klin. Woch.*, 42-16-495, 17 avril 1936 ; 49-37-1145, 11 septembre 1936.
(22) BEAUFOND (DE), *Soc. franç. Urol.*, 6 juillet 1936
(23) BARGE, *Soc. franç. urol.*, 27 avril 1936.
(24) CAIN, MICHON et CATTAN, *Ann. de Méd.*, 39-4-397. avril 1936.
(25) MONTI, La phénolisation du pédicule rénal (sympathectomie chimique) dans les affections douloureuses du rein (*Thèse de Paris*, 1936).
(26) LERICHE, SOUSA-PEREIRA et M. DEBAKEY, *A medicina contemporanea*, 55-27-311, 4 juillet 1937.

LE SYNDROME HÉPATO-RÉNAL AIGU

PAR

le Pr J. CASTAIGNE

L'expression d'hépato-néphrite employée, pour la première fois, en 1890, par Richardière, resta sans être employée, d'une façon courante, jusqu'à l'époque où Prosper Merklen s'en servit, en 1916, pour désigner des cas qui, en même temps que par lui, étaient vus et décrits, dans une autre zone des armées françaises, par Ameuille, qui les décrivait sous le nom de néphrites avec ictère.

C'est, peu de temps après, que fut découvert le spirochète d'Inada et Ido et décrite la spirochétose ictéro-hémorragique, à laquelle on eut, très rapidement, tendance à rapporter tous les cas d'hépato-néphrites déjà constatées, sous ce nom ou sous d'autres appellations.

Mais on ne tarda pas à publier toute une série d'observations de syndrome hépato-rénal, pour la détermination desquelles le spirochète n'était pas en cause, et c'est alors que Pasteur Vallery-Radot, en collaboration avec Maurice Dérot, proposèrent, pour la première fois, le 7 novembre 1931, « une classification des principaux types d'hépato-néphrites ».

Depuis cette date, les observations se multiplièrent et parurent, en outre, deux travaux de la plus haute importance : d'une part la thèse de Jean Vague faite en 1935, à Marseille, sous la direction des professeurs D. Olmer (pour la partie clinique) et Lucien Cornil (pour l'expérimentation et l'histologie pathologique) ; d'autre part, l'important mémoire de Maurice et Renée Dérot, fait à Paris, sous les auspices, et avec une préface de Pasteur Vallery-Radot, dont les idées y sont complètement exposées.

A voir le nombre considérable de travaux récents à ce sujet, on pourrait croire que « ce syndrome aigu hépato-rénal », ainsi que l'appelle Pasteur Vallery-Radot, dans la préface dont nous venons de parler, est une découverte exclusivement moderne. D'ailleurs, cette impression tent à devenir une certitude quand on lit la partie bibliographique des deux travaux si importants que je viens de citer :

Dans la thèse de Jean Vague, sur les travaux antérieurs à la période moderne, on lit simplement ceci : « Malgré quelques travaux de Cornil et Brault, le rôle des lésions des reins avait presque complètement passé inaperçu » ; et c'est tout pour l'anatomie pathologique. Quant à la clinique, il y est dit ceci : « Il semble que ce soit Lancereaux qui ait, le premier, en 1882, au cours de sa description des ictères graves essentiels (1), signalé l'association constante, dans la pathogénie de ces ictères, de l'atteinte hépatique et de l'atteinte rénale. » « Presque en même temps que Lancereaux, Bouchard (1883) signalait les troubles de la fonction rénale et, en 1890, Richardière créait le mot d'hépato-néphrites. »

Et voici la conclusion de Jean Vague sur ces rares travaux qu'il cite, de 1882 à 1890 : « Sans doute, à cette époque, connaissait-on les lésions hépatiques et rénales, déterminées par diverses septicémies et certaines intoxications ; on connaissait la fièvre jaune et les fièvres récurrentes, mais, sous nos climats, l'*atteinte hépato-rénale paraissait rare et était considérée, par tous, comme de peu d'intérêt* (2). »

Dans la monographie de M. et R. Dérot, également, seuls les travaux modernes paraissent avoir de l'importance, comme on pourra s'en rendre compte par la seule phrase qui, dans leur introduction, résume le peu d'importance qu'ont, selon eux, les travaux, faits avant la description de la spirochétose ictéro-hémorragique. Voici cette phrase, dans son intégralité : « L'association des lésions hépato-rénales chroniques a été entrevue par Rayer, dans la syphilis rénale, mais c'est Lanceraux qui semble avoir signalé, le premier, en 1882, l'existence d'une atteinte rénale, au cours des ictères graves. Ces travaux furent confirmés par Bouchard, puis par Richardière qui, en 1890, créa le mot d'*hépato-néphrite*. Quelques années

(1) Il est très important de noter que, si Lancereaux emploie cette expression d'*ictère grave essentiel*, c'est parce qu'elle était classique alors, mais il insiste, tout au long de son important travail, sur le fait qu'il s'agit, dans ces cas, « d'une maladie infectieuse probablement miasmatique, à déterminations anatomiques multiples », et, au sujet de sa dénomination, il déclare : « *Il faut bien admettre qu'il y a là une maladie générale, se localisant en particulier sur le foie, les reins, etc.* Je préférerais, pour elle, plutôt que le nom d'atrophie jaune aiguë du foie ou d'ictère grave essentiel, celui de *fièvre ictérique*, qui implique l'idée d'une maladie *totius substantiæ*.

(2) Ces deux lignes ne sont pas soulignées dans la thèse de Jean Vague, si je ne suis permis de le faire ici, c'est pour signaler l'importance que j'attache à les discuter, comme je le ferai plus loin.

après, les thèses de Læderich et de Ribot, attirent l'attention sur les troubles simultanés des fonctions hépatiques et rénales. »

Quand on constate, en revanche, que plusieurs centaines d'indications bibliographiques de travaux modernes sont citées dans la thèse de Vague et la monographie de M. et R. Dérot, on conçoit que la cause est jugée et que, pour eux, comme le dit encore Dérot « c'est surtout depuis vingt ans que ce syndrome a été étudié ».

Or, lorsque j'étais l'interne de Chauffard, en 1898, il ne passait pas de semaine, sans attirer l'attention de ses élèves sur l'importance capitale qu'il attachait pour le pronostic, sur les lésions ou les insuffisances rénales au cours des ictères ; lorsque deux ans auparavant, quand j'étais interne d'Albert Gombault, il avait attiré mon attention, à toute une série de reprises, sur la constance des lésions rénales au cours des ictères graves et qu'il ne pensait pas alors m'enseigner ainsi quelque chose de personnel et de nouveau, puisqu'il prit soin de me montrer ces descriptions dans les œuvres de Frerichs : pour toutes ces raisons, qui peuvent paraître être d'ordre sentimental, mais pour d'autres aussi qui ne le sont pas et qui peuvent s'exprimer en latin : « *Amicus Plato, sed magis amica veritas* », j'ai cru nécessaire, récemment, dans le numéro du *Journal médical français*, consacré aux ictères graves, daté du mois de mai, mais paru en réalité au début de juin, j'ai cru nécessaire de signaler, avec textes originaux et preuves à l'appui, que si la multiplicité des causes déterminantes des hépato-néphrites avait été particulièrement mise en lumière, au cours de ces dernières années, il était hors de doute, en revanche, que l'histoire anatomique et clinique commence en réalité avec la description même des ictères graves. Et si les noms de Lancereaux, de Bouchard et de Richardière, qui, seuls, comme je viens de le montrer, étaient cités dans les deux travaux auxquels je me suis reporté, comme étant les plus documentés et les plus récents, méritaient grandement de ne pas être oubliés, il y en avait beaucoup d'autres qui n'auraient pas dû être passés sous silence. J'ai donc essayé de mettre en lumière : les descriptions de Frerichs (du point de vue anatomo-pathologique) ; la conception de Rendu (du point de vue pathogénique) ; et les nombreux et si importants travaux de mon vénéré maître Chauffard : tous ces auteurs connaissaient les lésions simultanées du foie et des reins, et s'ils n'employaient pas l'expression d'hépato-néphrite, ils attribuaient une importance considérable à l'association morbide des troubles fonctionnels du foie et des reins.

D'ailleurs, dans ce même article, j'ai cru devoir faire des réserves sur l'expression d'hépato-néphrite, considérée en tant que « maladie autonome » et je terminais l'exposé de mes idées, à ce sujet, en disant : « *Je ne me considère pas en droit de décrire l'hépato-néphrite comme une maladie.* » Et je proposais à sa place, l'expression de « *syndrome hépato-rénal* ».

J'ai l'impression, d'ailleurs, que, lorsque je me suis exprimé de cette façon, si je n'étais pas complètement d'accord avec M. et R. Dérot, qui commencent ainsi leur définition : « On appelle hépato-néphrite, une *maladie* caractérisée, etc. », en réalité, je ne me séparais guère, je le crois, de la conception de leur maître, Pasteur Vallery-Radot, qui, dans la préface de leur livre, parle, à plusieurs reprises, du syndrome hépato-rénal, ne le qualifiant pas, une seule fois, de maladie, et qui termine ainsi son exposé : « Ces pages seront considérées, par tous ceux qui s'intéressent à la pathologie rénale et à la pathologie hépatique, comme le mémoire fondamental *sur un syndrome* qui prend une place, de plus en plus grande, dans la clinique des toxi-infections. »

A la suite de la publication de mon article, sur ce sujet tellement à l'ordre du jour, la direction du *Paris médical* m'a fait le grand honneur de me demander d'exposer mes idées personnelles, dans le numéro de ce journal consacré spécialement aux maladies des reins, et je vais, en conséquence, m'efforcer de préciser les différents points que je viens de schématiser dans les lignes qui précèdent, et pour cela : dans une première partie, j'exposerai en détail les idées sur le syndrome hépato-rénal, contenues dans les principaux travaux antérieurs à ceux de la période actuelle. Au sujet de ces derniers, dont tous les médecins connaissent l'existence, je signalerai exclusivement les points particulièrement nouveaux qu'ils mettent en lumière.

Dans une seconde partie, je dirai simplement les raisons pour lesquelles l'expression de syn-

drome hépato-rénal me paraît plus judicieuse que celle d'hépato-néphrite.

Mais, avant de traiter ces deux questions, je tiens, à bien indiquer qu'en montrant, d'une part, l'ancienneté de nos connaissances au sujet de la coexistence des troubles morbides associés du foie et des reins et, d'autre part, en considérant leur association non pas comme une maladie, mais comme un syndrome, je n'ai pas l'intention de diminuer l'importance et le grand intérêt que l'on doit attacher à l'ensemble des travaux modernes sur les hépato-néphrites. Je pense, au contraire, qu'en les rattachant à toute une série de descriptions antérieures qu'elles confirment en les précisant je servirai à mettre en relief leur grande valeur ; de même, si je me refuse à considérer que l'ensemble de ces faits anatomo-cliniques constitue une maladie autonome, cela ne m'empêche pas d'attacher, à leur étude scientifique et clinique, un intérêt de premier plan. Mon maître Chauffard, dès 1898, lorsque j'étais son interne, avait attiré constamment mon attention sur l'association si fréquente des lésions et des troubles du foie et des reins ; je n'ai pas cessé, depuis lors, dans mon enseignement oral et écrit, d'insister sur cette association morbide, et nul plus que moi n'est persuadé de sa grande importance. Les travaux récents sur les hépato-néphrites ne pouvaient donc que m'intéresser grandement, et, en tâchant aujourd'hui de les rapprocher des constatations antérieures à ce sujet, et en les classant dans le groupe morbide qui me paraît leur convenir, j'ai l'intention non pas de les déprécier, mais, au contraire, de montrer leur grand intérêt, et de préciser la valeur, que j'estime considérable, de tous les travaux récents.

L'ensemble des recherches anciennes et modernes sur les troubles morbides associés du foie et des reins.

Si, comme je l'indiquais tout à l'heure, le terme d'hépato-néphrite date de 1890 et est dû à notre vénéré collègue Richardière, il est, néanmoins, hors de doute que, bien longtemps avant que cette appellation fût proposée, l'importance des lésions rénales, au cours des ictères, avait été mise en relief, au triple point de vue anatomo-pathologique, pathogénique et clinique, et ce sont ces travaux anciens que je tiens, tout d'abord, à mettre en relief.

1° LA CONSTATATION DES LÉSIONS RÉNALES, AU COURS DE L'ICTÈRE GRAVE, est aussi ancienne que l'emploi de cette dénomination qui est d'origine anglaise (*Fatale Jaundice*) et due à Budd (1845), qui, dès cette époque, insistait sur l'importance des lésions rénales, constatées chez les malades morts de cette maladie et qui, même, attribuait l'ensemble des symptômes constatés dans leurs observations « *à une maladie générale qui, par l'intermédiaire du sang, provoque l'altération du foie et des reins* ».

Frerichs, quelques années plus tard, insiste, à maintes reprises, au cours de ses publications, sur l'importance des lésions rénales au cours de l'ictère grave, et voici ce qu'on peut lire, à la page 256 de la troisième édition de son *Traité des maladies du foie, des voies biliaires et des vaisseaux hépatiques*, traduit en français par le professeur Louis Dumesnil (de Rouen), édité chez Baillière, en 1877. « *On n'a pas accordé, aux lésions des reins, toute l'attention qu'elles méritent.* Outre le dépôt des pigments, consécutif à l'ictère, j'ai trouvé, l'épithélium de ces glandes, infiltré de granules et, en grande partie, envahi par la dégénérescence graisseuse ; le tissu, lui-même, était mollasse et flétri ; Spaeth, d'ailleurs, a fait la même observation. On ne peut encore affirmer que cette altération soit générale et constante, *mais les modifications spéciales éprouvées par l'urine, la disparition de l'urée (qu'elle devrait contenir), son accumulation dans le sang et, de plus, l'albuminurie passagère qu'on a pu y observer, etc., tout cela prouve que les reins participent essentiellement à l'état morbide.* »

Et, au bas de la page 260 de ce même traité, Frerichs revient sur les faits, constatés par lui, de *disparition d'urée dans l'urine alors qu'elle est augmentée dans le sang* : « L'*urée*, dit-il, résultat final de la décomposition des substances albuminoïdes, *disparaît peu à peu de l'urine ; à sa place apparaît une masse de produits étrangers à l'urine normale...* C'est encore une question de savoir pourquoi l'urée disparaît : a-t-elle continué d'être produite, les reins cessant alors de l'éliminer ; ou bien la transformation de la matière albuminoïde est-elle si profondément altérée, qu'il ne se forme plus d'urée comme produit final ? *La quantité notable d'urée existant dans le sang, prouve que, en tout cas, son élimination rénale est empêchée.* »

Je pourrais relever, dans les publications

d'une série d'auteurs de la même époque (1850-1870), bien des pages analogues sur le rôle des reins au cours des ictères graves, mais, si j'ai cité longuement et textuellement Frerichs, c'est qu'il a signalé, constamment, des lésions rénales au cours des formes graves des ictères, qu'il a ébauché les deux théories physiologiques pouvant expliquer la diminution de l'urée dans l'urine de ces malades, quand on la constate, et qu'il a signalé aussi, par contre, la quantité notable d'urée du sang, alors qu'il n'en trouvait plus dans l'urine : ne pourrait-on pas dire qu'il fut un précurseur, d'autant plus que, dans un autre passage de son livre, il insistait sur ce fait que, dans les cas où la mort d'un malade atteint d'ictère grave survient rapidement, il peut se faire qu'on ne trouve pas de lésions notables du foie dont, dit-il, « l'activité sécrétoire se maintient et souvent même s'exagère ».

Rendu résume l'opinion des autres auteurs de cette époque, quand, dans son article « Ictère grave » du *Dictionnaire Dechambre* (1876), il déclare (p. 731) : « Les reins, avec le foie, ont été trouvés, le plus constamment, malades. » Et, après avoir cité l'opinion de différents médecins et anatomo-pathologistes, il conclut (p. 732) : « Ces lésions, très importantes, nous font déjà comprendre, le rôle que joue l'altération rénale, dans la genèse des accidents toxiques et nous montrent que, *à côté du foie, le rein est presque toujours en cause dans l'ictère grave.* »

Et toutes les notions qu'il signale ainsi empruntées soit à ses propres constatations, soit à celles des auteurs qui ont écrit antérieurement, lui permettent alors d'arriver à la conclusion générale suivante : « *Tous ces faits prouvent, surabondamment, que les troubles d'origine rénale s'ajoutent à la perturbation des fonctions hépatiques, pour constituer le tableau symptomatique de l'ictère grave.* »

Lancereaux, dès 1882, signalait aussi l'importance des lésions rénales, au cours de la fièvre ictérique (mortelle ou non). Il y revient, de nouveau, dans son *Traité des maladies du foie*, paru chez Doin, en 1899, et il insiste sur la valeur de l'état fonctionnel des reins, pour établir le pronostic des ictères infectieux, « *ce qui indique, le mieux, la gravité du mal, dans ces cas : c'est l'état fonctionnel des reins ; aussi ne peut-on surveiller ces organes avec trop de soin. L'oligurie et surtout l'anurie doivent être comptées parmi les phénomènes les plus redoutables, tandis que la conservation ou le rétablissement de la fonction urinaire sont des symptômes de bon augure, au point de vue de la guérison.* » De plus, au cours de son article, Lancereaux déclare que, dans les ictères infectieux, les lésions hépatiques, comme les lésions rénales, ne sont pas primitives, ni commandées les unes par les autres, mais provoquées par un empoisonnement du sang, qui retentit sur ces deux systèmes, ainsi que sur l'ensemble de l'organisme ; on voit donc que l'accouplement des lésions et de la dysfonction des reins et du foie, et par conséquent ce qu'on a appelé plus tard l'hépato-néphrite, non seulement avait été décrit par Lancereaux, mais qu'il en avait indiqué le mécanisme pathogénique, tel qu'il est justifié de le concevoir encore, après tous les progrès accomplis depuis lors.

2° L'IMPORTANCE DES TROUBLES RÉNAUX, AU COURS DES MALADIES DU FOIE, DU POINT DE VUE DE LA PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET DE LA CLINIQUE, a été mise en relief d'abord par Bouchard, qui, publiant, en un volume, ses *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies* (1887), insiste sur l'association des troubles rénaux aux maladies hépatiques. Que l'on se reporte aux pages 290, et suivantes, de ce livre, et l'on constatera qu'il y analyse avec soin l'ensemble des accidents urémiques que l'on peut noter chez certains urémiques ; il y montre aussi la valeur pronostique, au cours des ictères, de la raréfaction des urines, de l'albuminurie, de l'hypotoxicité urinaire, et il insiste sur la gravité de ces symptômes révélateurs de l'insuffisance rénale, et déclare que, dans la plupart des cas d'ictère grave, les malades meurent d'urémie.

Richardière, quelques années plus tard, dans un article de la *Semaine médicale* de 1890 (p. 401), non seulement insiste sur cette association pathologique du foie et des reins, au cours de l'intéressante observation qu'il rapporte, mais il déclare, en plus, que les *affections de ce genre évoluent comme de véritables hépato-néphrites aiguës.*

Chauffard, en 1900, publiant le livre mémorable qu'il écrivit sur les *maladies du foie et des voies biliaires* dans le *Grand Traité de médecine*, fournit aux médecins de ma génération un véritable flot de lumière, qui leur facilita l'étude clinique des ictères.

Une phrase de Trousseau était classique, à cette époque, celle où il disait, de l'ictère, que le médecin « ne sait jamais quelle en sera la terminaison ».

Chauffard essaya alors de fournir un moyen d'apprécier, par la clinique, le degré de gravité de ces ictères, et c'est justement, dans l'union intime du mauvais fonctionnement des reins et du foie, qu'il le trouva, ainsi que l'indiquent, d'une façon précise, les phrases suivantes :

Page 85 de la deuxième édition de son *Traité*, il dit, en effet : « En matière d'ictères infectieux, depuis l'ictère le plus simple jusqu'à l'ictère le plus rapidement mortel, tous les intermédiaires existent, et l'insuffisance actuelle des notions chimiques et bactériologiques ne nous permet pas encore de demander, à la pathogénie, les éléments d'une différenciation nécessaire. Tenons-nous-en donc à la clinique : elle nous montrera que *les ictères infectieux, graves ou bénins, sont essentiellement des maladies toxiques et que leur gravité est, en raison directe de deux facteurs, associés en proportion variable, degré d'altération de la cellule hépatique et taux de la perméabilité rénale.* » On diagnostiquera donc forme bénigne de l'ictère (p. 86) « lorsque la perméabilité rénale reste conservée, en même temps que subsistent, au moins partiellement, les fonctions chimiques de la cellule hépatique ». *Quant aux formes graves, ce sont, pour lui* (p. 103), *celles où « la cellule hépatique est frappée, plus ou moins rapidement, dans sa vie anatomique et fonctionnelle, en même temps que la dépuration rénale devient insuffisante* ».

Et, partant de ces définitions, *lorsqu'il s'agit de porter le pronostic* d'un malade atteint d'un ictère d'allure grave, Chauffard donne (p. 109 de son *Traité des maladies du foie*) les indications suivantes : « *La guérison de l'ictère grave, ne peut être obtenue que si la perméabilité est conservée ou revenue, ce qui est annoncé par un signe majeur : la crise polyurique et azoturique... Ces phénomènes de la crise urinaire n'ont jamais fait défaut, dans tous les cas terminés par la guérison, où ils ont été recherchés.* »

Dans les thèses classiques de Gouget (1896), de Lædérich (1906), de Ribot (1908), inspirées respectivement par Bouchard, Chauffard et Achard, on trouvera, longuement étudiées au point de vue anatomo-pathologique, expérimental, clinique et pathogénique, non seulement le retentissement des maladies hépatiques sur les reins, mais aussi les modifications hépatiques consécutives aux lésions rénales, et ces notions venaient s'ajouter à l'enseignement donné, dès 1882, par Lancereaux, qui, publiant une de ses leçons cliniques dans la *Revue de médecine*, montrait que, dans ce qu'il appelait alors la fièvre ictérique, dont la description ressemble fidèlement à l'actuelle spirochétose ictéro-hémorragique, il s'agissait « d'une *maladie générale dont la cause morbifique agit, en même temps, sur le foie et sur les reins, en y produisant des lésions analogues* ».

Et l'on voit donc ainsi que, dès le siècle dernier, le syndrome hépato-rénal était mis en relief non seulement quant à ses lésions, quant à ses symptômes et à sa valeur du point de vue de la pathologie générale, mais que, de plus, on avait envisagé trois mécanismes différents comme susceptibles de déterminer ce syndrome : 1° « causes morbidifiques retentissant en même temps sur le foie et les reins » : Lancereaux, 1882 ; 2° « maladies du foie retentissant sur les reins » : Bouchard et Chauffard ; 3° « modifications hépatiques consécutives aux altérations rénales » : de Chauffard et Lædérich ; et « foie rénal » d'Achard et Ribot.

3° La recherche systématique de l'azotémie, au cours des affections du foie et des maladies générales (infectieuses ou toxiques), vint apporter un argument de plus, en faveur des troubles de la fonction rénale, chez toute une série de malades atteints d'ictère. C'est aux travaux faits, presque en même temps, dans des secteurs différents du front français, qu'Ameuille d'une part, Prosper Merklen, d'autre part, eurent le grand mérite de mettre en relief (1916), avec leurs collaborateurs, la valeur clinique, présentée par la constatation de l'hyperazotémie, au cours des ictères, durant lesquels une augmentation notable, continue et progressive, de la dose d'urée sanguine, permet de porter un pronostic grave, et Merklen reprit, à ce sujet, l'expression d'hépato-néphrite de Richardière.

Les constatations faites par ces auteurs ont été corroborées, depuis lors, par de très nombreuses observations, publiées de toutes parts, et montrant que : 1° l'hyperazotémie est très fréquente au cours des ictères aigus, et aussi que 2° les ictères avec hyperazotémie sont, d'une façon générale, d'un pronostic plus réservé que ceux au cours desquels on trouve

une dose d'urée normale dans le sang. Néanmoins, il est hors de doute, à la suite des recherches d'Ameuille, et aussi de celles que j'ai publiées tout récemment, avec Chaumerhac, sur les azotémies d'origine extra-rénales, que 3° les hyperazotémies, constatées au cours des ictères, peuvent être dues, en partie, et parfois exclusivement, à une destruction exagérée des protides de l'organisme, entraînant ainsi une exagération d'urée sanguine qui peut, alors, ne pas être d'origine rénale, de telle sorte que l'hyperazotémie, à elle seule, ne peut pas permettre d'affirmer qu'il existe un syndrome hépato-rénal au cours d'un ictère et que, pour porter un tel diagnostic, il est indispensable de constater, en même temps, d'autres signes de lésions ou d'insuffisance fonctionnelle des reins.

4° La mise en évidence par Inada et Ido d'un spirochète, dans le sang de certains ictériques et la présence, chez de tels malades, d'un syndrome a la fois hépatique et rénal fut l'occasion, à la fin de la guerre de 1914 et dans la période qui la suivit, de tant de constatations cliniques, bactériologiques et anatomo-pathologiques, qu'on eut tendance, à faire le diagnostic de cette maladie bien spéciale, chaque fois que l'on constatait un ictère avec syndrome hépato-rénal, et l'on ne mit pas en doute, alors, que toutes les descriptions semblables faites antérieurement (par Lancereaux aussi bien que par Prosper Merklen, comme par Ameuille, etc.), étaient des faits de spirochétoses ictéro-hémorragiques, que l'on aurait pu appeler peut-être plus justement ictères avec syndrome hépato-rénal, car ce syndrome est beaucoup plus constant que les hémorragies elles-mêmes, dans la symptomatologie de cette maladie infectieuse bien typique. Mais une série de travaux ultérieurs, que nous allons signaler maintenant et qu'on peut utilement rapprocher d'observations tout à fait typiques publiées antérieurement, devaient rapidement modifier cette conception qui s'avéra beaucoup trop absolue.

5° Les travaux de Widal et de son école, publiés avant que le spirochète ait été isolé, se rapportaient sûrement, tout au moins pour une des plus remarquables observations, à des cas d'infections avec syndrome hépato-rénal qui n'étaient pas dues à la spirochétose.

Dans l'observatiou, remarquablement complète, à laquelle nous faisons allusion et qui fut publiée, par Widal, Lemierre, Abrami et Léon Kindberg, à la Société médicale des hôpitaux du 28 novembre 1910 (donc plus de dix ans avant la connaissance des travaux d'Iuada et Ido en France), il s'agissait bieu d'un ictère avec syndrome hépato-rénal, provoqué par une infection, nettement spécifiée, due au *Perfringens*. Des cas de ce genre furent, d'ailleurs, publiés depuis lors, et l'on en retrouvera une étude personnelle et bibliographique très complète dans la *Thèse de Pons* (1935), faite sous la direction de son maître, le professeur Dalous, de Toulouse.

Il était donc hors de doute, dès les travaux Widal et son école, que les ictères avec syndrome hépato-rénal pouvaient avoir d'autres causes que l'infection par le spirochète qu'Inada et Ido devaient décrire quelques années plus tard. Mais, dans une autre observation publiée, dès 1908, Widal et Abrami mettaient en relief des constatations anatomo-pathologiques qui doivent être signalées au point de vue de la signature histologique du syndrome hépato-rénal ; ils ont constaté, en effet : 1° « que le foie était légèrement augmenté de volume et que ses cellules, au lieu d'être atrophiées ou dégénérées, étaient en état d'hyperplasie » ; 2° « que les tubes contournés présentaient également, comme toute anomalie, des figures de karyokinèse typique dans quelques-unes de leurs cellules épithéliales, mais beaucoup moins nombreuses que dans les cellules du foie ».

Ainsi donc, concluent les auteurs, « la fonction rénale avait été sidérée, malgré l'état d'intégrité, presque complet, de l'appareil glomérulo-tubulaire, comme l'avait été la fonction d'excrétion biliaire alors que les cellules hépatiques étaient en état d'hyperplasie ».

Ces constatations histologiques, du plus haut intérêt, confirment la conception pathogénique de certains cas d'ictère grave, telle que l'avaient soutenue Gilbert et Herscher, à la Société médicale des hôpitaux de Paris, le 1er juin 1907, lorsqu'ils disaient que, dans la première phase de leurs observations, il n'existait pas une insuffisance du foie, mais une suractivité fonctionnelle de la cellule hépatique, entraînant, comme conséquence, une polycholie très marquée ».

L'hyperplasie des cellules hépatiques, constatée par Widal et Abrami, confirmait donc l'hyperhépatie fonctionnelle du premier stade de certains ictères graves, telle que l'admettaient Gilbert et Herscher. Mais, en revanche, on ne saurait dire, à l'heure actuelle, que cette hyperhépatie, constatée au niveau des cellules du foie et des reins, permette d'affirmer qu'il n'y avait ni hépatite, ni néphrite, car, comme l'ont bien montré Cornil et Vague, ces hyperplasies peuvent être considérées comme le premier stade des lésions aiguës des reins. Et ils rapprochent ces constatations des figures histologiques, publiées par Rathery, Lamy et Meyer, à l'occasion de leurs remarquables travaux sur les diurétiques ; dans un premier stade, les substances, qui peuvent être considérées comme des toxiques des reins, donnent lieu à une hyperplasie spéciale des tubes contournés, fonctionnant d'une façon beaucoup plus considérable ; mais, si l'on continue l'emploi de ces diurétiques, leur action toxique peut passer à son deuxième stade histologique et donner lieu aux différents types de cytolyse protoplasmique, si bien décrits par Rathery dans sa thèse et ses travaux ultérieurs.

Et nous en arrivons ainsi à comprendre tout l'intérêt des constatations de Widal et Abrami, très antérieures aux descriptions actuelles des hépato-néphrites, mais qui éclairent singulièrement leur évolution histologique et montrent que : dans un premier stade lésionnel, on peut ne constater que de l'hyperplasie cellulaire, qui doit être considérée, d'ailleurs, comme un premier stade de lésions, devant évoluer vers les différentes formes de dégénérescence, si, d'une part, le malade n'est pas emporté rapidement par une infection trop massive, et si, d'autre part, la cause morbide, toxique ou infectieuse, continue à produire, sur lui, ses effets nocifs.

6° La mise en lumière des causes multiples du syndrome hépato-rénal, grace aux travaux modernes. — N'y eût-il que cette observation typique de Widal et Abrami, on aurait pu dire que le syndrome hépato-rénal d'origine infectieuse n'était pas dû exclusivement à la spirochétose. De même, on pouvait se rendre compte, déjà, que des substances toxiques étaient susceptibles de provoquer le même syndrome ; les observations anciennes de Frerichs, et de tant d'autres, sur l'intoxication phosphorée, en étaient déjà la preuve, et certaines observations d'intoxications par le chloroforme, étudiées, en particulier, par Tuffier et publiées dans la thèse de son interne, Auburtin, avaient donné la preuve des lésions simultanées du foie et des reins comme causes de ces cas mortels.

Mais tout cela avait été complètement oublié, ou presque, par suite de la belle découverte de la spirochétose ictéro-hémorragique, à laquelle on eut tendance à ramener tous les cas du syndrome hépato-rénal aigu, et c'est Pasteur Vallery-Radot qui eut le grand mérite de grouper, pour la première fois, toutes les causes variées du syndrome hépato-rénal, en remettant en honneur le terme d'hépato-néphrites dont s'était servi Richardière, pour des observations isolées, et, par la suite, Prosper Merklen, pour décrire les faits nombreux qu'Ameuille et lui isolèrent en même temps (1916), et que l'un décrivit sous le nom de néphrites avec ictère, alors que l'autre les appelait hépato-néphrites.

Mais c'est du travail de Vallery-Radot, publié, en collaboration avec Maurice Dérot, le 7 novembre 1931, dans le *Bulletin médical*, puis de l'exposé qu'il fit dans le livre sur les *Progrès actuels de Pathologie médicale*, publié chez Masson, en 1934, que date, en réalité, le premier essai complet de « classification des principaux types d'hépato-néphrites. »

A partir de ce moment, c'est par plusieurs centaines que l'on compte les observations, thèses et publications diverses, publiées sur les causes du syndrome hépato-rénal, qu'on trouvera remarquablement classées, de même que pour tout ce qui intéresse ce sujet, dans le livre de M. et R. Dérot (1937), auquel on doit toujours se reporter pour avoir une vue d'ensemble sur les hépato-néphrites.

7° Recherches modernes anatomo-pathologiques et expérimentales. — Un gros effort, et combien fructueux, a été fait, dans ce sens, par Lucien Cornil, dont les travaux personnels, sur ce point, ont fait le sujet de nombreuses publications et qui a inspiré la thèse de Jean Vague (Marseille, 1935), dans laquelle on trouvera une documentation considérable en même temps qu'un ensemble de constatations originales.

L'anatomie pathologique, faite avec les procédés modernes, a permis de constater les formes hyperplasiques signalées déjà par Widal mais qui s'avèrent très rarement localisées, en même temps, sur le foie et sur les reins, car,

dans ces derniers, elles atteignent plus rapidement la forme dégénérative, ce qui confirme la grande importance clinique de la fonction rénale. Dans d'autres cas, cependant, on constate des lésions de nécrose et de dégénérescence, également sur le foie et sur les reins.

L'expérimentation, qui avait déjà permis, à Mauriac et à Traissac, de provoquer l'hépato-néphrite par des injections d'urane, a été reprise, avec de nombreux toxiques, par Cornil et Vague qui ont trouvé des lésions analogues à celle de l'homme, mais plus faciles à interpréter, étant donné la précocité des autopsies.

Le rapprochement, entre les lésions et les signes cliniques, a pu être amorcé par Vague, sous la direction de ses maîtres Olmer et Cornil ; nous y reviendrons dans un instant, car ce n'est pas un des moindres intérêts de cette thèse, si remplie de faits et de déductions très importantes.

Les hépato-néphrites sont-elles une maladie ou un syndrome ?

1° L'hépato-néphrite est-elle une maladie ? — Ce qui nous amène à discuter cette question, c'est la définition donnée par Dérot, à laquelle, la valeur personnelle, de l'auteur, et ses travaux sur le sujet, soit seul, soit en collaboration avec son maître, Pasteur Vallery-Radot, donnent une grande importance. Or, il est hors de doute qu'il considère l'hépato-néphrite comme une maladie, puisque sa définition, que nous allons donner textuellement, commence par ce mot : c'est, dit-il « *une maladie caractérisée par l'évolution simultanée de manifestations hépatiques et rénales, étroitement intriquées, dépendant d'altérations de ces deux organes, apparemment déterminées par l'action d'une seule et même cause, infectieuse ou toxique* ».

D'ailleurs, pour bien préciser encore sa pensée, l'auteur *différencie l'hépato-néphrite, maladie « des syndromes hépato-rénaux »* apparaissant, par exemple, au cours d'une urémie chronique temporairement compliquée d'ictère, ou au cours d'une hépatite temporairement compliquée d'albuminurie ».

Ces syndromes hépato-rénaux transitoires, dont Dérot parle ici, correspondent aux formes chroniques qui sont très complexes et qui mériteraient, à elles seules, un long développement. C'est pour cela qu'afin d'être plus bref et plus clair, nous envisageons seulement ici les hépato-néphrites aiguës, et la question se pose alors très nettement de la façon suivante : L'hépato-néphrite est-elle une maladie ou un syndrome ?

Pour répondre, d'une façon précise, reportons-nous aux définitions classiques, par exemple celles que donne le professeur Roger, dans ce petit chef-d'œuvre qu'est l'*Introduction à l'étude de la médecine.* Deux phrases qui se suivent, au milieu de la page 7 de son livre, vont nous permettre de répondre à la question que nous venons de poser.

« La maladie, dit-il, est le processus morbide envisagé dans toute son évolution, depuis sa cause initiale, jusqu'à ses conséquences dernières. »

Et, deux lignes plus loin, nous lisons encore cette phrase : « Quand on parle de *maladies d'organes, c'est par abus de langage, on devrait dire affection* », car, dit-il plus haut, « *l'affection* est le processus morbide, envisagé dans ses manifestations locales, abstraction faite de sa cause ». On peut, d'ailleurs, ajoute-t-il, employer, dans le sens d'affection, le terme *pathie*, comme suffixe, à la suite du nom de l'organe en cause : *néphropathie* est plus simple qu'*affection des reins* qui serait exact, alors que l'expression *maladie des reins* ne l'est pas.

Ainsi donc, *par définition même, l'hépato-néphrite n'est pas une maladie, c'est une affection double portant à la fois sur le foie et le rein*, et l'on pourrait dire hépato-néphropathie, mais il me semble plus logique de dire syndrome hépato-rénal, puisqu'il y a, dans ce cas, une pluralité de symptômes provenant de lésions d'organes différents, et que justement *la définition du syndrome*, par Reyer, est la suivante : « *ensemble de symptômes insuffisants à constituer une maladie* ».

Je me rends bien compte de toutes les critiques, très justifiées, qu'on peut faire à mon refus de considérer les hépato-néphrites comme des maladies, sous prétexte que la définition veut que ce soient des affections. Alors, me dira-t-on, pourquoi dit-on, à chaque instant, maladies des reins, du foie, du système nerveux, etc. ? Je reconnais que nous avons tous, moi comme les autres, contribué à laisser se perpétuer cet abus de langage et que je suis mal venu de le critiquer au sujet des hépato-néphrites aiguës. Et, cependant, ce n'est pas une raison, parce qu'on a été contraint, par un usage courant,

d'adopter des expressions erronées, d'en laisser se créer d'autres, alors qu'elles ne sont pas encore usuelles.

Et puis, d'ailleurs, ne comprend-on pas facilement combien, en matière d'hépato-néphropathies, il serait illogique (toute définition mise à part) de les appeler maladies, puisque ce sont toujours des localisations actuelles d'une véritable maladie infectieuse ou toxique encore en cours et que, souvent, l'on a déjà diagnostiquée : Le malade est atteint, par exemple, de spirochétose ou de pneumonie, et il présente, au cours de ces maladies bien caractérisées, un syndrome hépato-rénal typique ; fera-t-on alors le diagnostic d'une seconde maladie, quand il ne s'agit que de lésions et de symptômes, provoqués par la maladie primitivement en cause ? Il me semble que le fait même de pouvoir se poser une semblable question (qu'on pourrait énoncer de la même façon pour toutes les maladies toxiques ou infectieuses susceptibles de causer le syndrome hépato-rénal), suffit pour ne pas lui appliquer le qualificatif de maladie, et mieux vaut se servir des expressions d'hépatonéphropathie, ou mieux encore, selon moi, de syndrome hépato-rénal.

2° L'intérêt du syndrome hépato-rénal aigu, en pratique courante.

A. Le DIAGNOSTIC EN EST FACILE, en clinique usuelle, ce qui contribue déjà à lui donner une importance considérable. Donc, en présence de toute maladie infectieuse ou toxique, de même que le médecin doit rechercher l'existence de l'albuminurie, il doit aussi se demander s'il n'y a pas une manifestation hépatique que l'on puisse dépister.

Et ce sera, grâce à l'association de ces deux ordres de symptômes, qu'on portera le diagnostic du syndrome hépato-rénal.

Il y a des cas où c'est l'ictère qui domine le tableau clinique, au cours d'une maladie générale toxique ou infectieuse ; il y a alors intérêt, de premier ordre, à étudier avec soin l'élimination des urines, et, ce qui permettra d'affirmer qu'il y a, en même temps, une atteinte du foie et des reins, c'est lorsque l'on constatera une diminution marquée des urines qui sont en même temps albumineuses et si elles sont pauvres en urée, alors qu'il y a une hyperazotémie très marquée ; on pourra affirmer qu'il y a une insuffisance rénale, de même que si, dans le culot de centrifugation on trouve des cylindres, on pourra conclure que les tubes nobles des reins sont lésés.

En tout cas, si l'on ne peut pas faire ces différents examens, tout médecin peut, et doit, même dans sa clientèle la moins évoluée, faire recueillir les urines des vingt-quatre heures. La baisse constante et progressive de celles-ci, sera alors un signe de mauvais pronostic, ayant plus de valeur même que l'augmentation de l'ictère, car il arrive fréquemment, au cours de l'évolution d'un syndrome hépato-rénal grave, que l'ictère baissant si, en même temps, les urines deviennent très rares, alors on doit interpréter la diminution de l'ictère, non pas comme ayant un bon pronostic, mais comme indiquant une destruction, de plus en plus marquée, des cellules hépatiques.

En revanche, même alors que l'ictère reste accentué, si une crise de polyurie se manifeste et persiste, on peut espérer la guérison, surtout si l'albumine a disparu et si le dosage chimique fait constater une quantité considérable de chlorures, de phosphates et d'urée dans les urines. Et, si l'on ne peut faire pratiquer ces dosages, qu'on se serve de l'uro-densimètre qu'un praticien doit toujours avoir à sa disposition : si ces urines, très abondantes, non albuminuriques et non glycosuriques, ont une densité élevée (aux alentours de 1015 et audessus), on peut affirmer qu'il s'agit d'une polyurie de bon augure.

Ce sont les signes pronostiques que Chauffard m'avait appris au lit de mes malades de l'hôpital Cochin. Je les ai toujours recherchés depuis, et j'ai pu bien souvent prévoir, grâce à eux, l'évolution d'un syndrome entéro-rénal.

Si ce sont les symptômes de néphrite qui ont attiré, les premiers, l'attention, il est de toute utilité de rechercher l'existence d'un ictère atténué, constatable, soit au niveau de la conjonctive ou de la sublinguale, soit par la recherche des pigments biliaires dans les urines. Il sera toujours possible de prendre du sang, dans la veine du malade, et de regarder le sérum quand le caillot se sera rétracté. En l'absence de tout colorimètre, un médecin avisé pourra reconnaître, par la simple inspection, qu'il y a un excès de pigments biliaires dans le sang. Il est fréquent, en effet, dans certaines infections, notamment au cours des pneumonies graves, de constater cette hyper-

cholémie, facilement appréciable à l'œil nu, sans que l'on constate, cependant, d'ictère cutané visible. Cela aussi, Chauffard me l'avait appris, et il m'avait montré que si, en même temps, il existe des signes d'insuffisance rénale, le pronostic est presque toujours fatal, alors qu'un ictère franc, chez un pneumonique, avec bonne élimination rénale, guérit souvent parce que, les reins n'étant pas lésés, la crise polyurique, chlorurique et azoturique peut se produire, au moment de la défervescence.

Dans tous ces cas de syndrome hépato-rénal, qu'il soit à manifestations prédominantes au niveau du foie, ou au niveau des reins, c'est encore et toujours la crise urinaire complète qui favorise et amène la guérison. Du point de vue thérapeutique, c'est donc la stimulation de la diurèse qu'on devra chercher toujours à provoquer, mais, nous ne saurions trop le répéter, une polyurie principalement aqueuse, ou simplement aqueuse, n'a aucune valeur pronostique; elle n'est de bon augure que si les urines sont à la fois abondantes et très riches en substances dissoutes, et si une telle polyurie se maintient pendant une série de jours consécutifs.

A ces symptômes cardinaux s'ajoutent souvent:

a. Des *symptômes nerveux* qui peuvent dépendre de la maladie causale (spirochétose ictéro-hémorragique), soit de l'apparition d'un coma terminal, et le médecin devra distinguer l'un de l'autre chacun de ces aspects cliniques, car le coma, lorsqu'il apparaît, est l'accident fatal par lequel le syndrome hépato-rénal se termine par la mort ; au contraire, les accidents nerveux spirochétosiques, ou dus à une cause infectieuse ou toxique, peuvent guérir ;

b. Des *hémorragies multiples* muqueuses ou cutanées, qui sont sous la dépendance de l'infection et aussi du mauvais fonctionnement du foie ;

c. Un *ensemble de signes généraux* (anémie intense, avec parfois de l'hémoglobinurie, troubles cardio-pulmonaires, troubles digestifs, fièvre élevée ou, au contraire, hypothermie). Sauf ce dernier symptôme, qui peut être en rapport avec l'insuffisance rénale, les autres symptômes ne font guère partie du syndrome hépato-rénal, car ils sont dus à la maladie infectieuse en cause.

B. UNE CLASSIFICATION, BASÉE SUR LES SIGNES CLINIQUES TELS QUE NOUS VENONS DE LES SIGNALER, a été tentée par M. et R. Dérot, groupant la plupart des formes que l'on peut observer et qui seraient les suivantes (1) :

a. *Formes élémentaires*, au nombre de trois, dont deux sont caractérisées par la prédominance de l'un des deux symptômes, que nous avons signalés comme cardinaux (syndrome hépatique d'une part, syndrome rénal d'autre part) ; la troisième présentant, d'une façon atténuée, les deux ordres de symptômes. Nous avons donc ainsi :

Forme à prédominance ictérique;
Forme à prédominance rénale ;
Forme fruste.

b. *Formes complexes*, dans lesquelles un des symptômes que nous avons signalés, comme inconstants, prend une importance prédominante qui pourrait, si l'on n'était pas prévenu, faire égarer le diagnostic. Ce sont surtout :

Formes hémorragiques, dans lesquelles les hémorragies dominent et font parfois passer, à l'arrière-plan, l'ictère et les symptômes rénaux.

Formes hémoglobinuriques, différentes des précédentes par la prédominance de l'anémie et l'existence d'hémoglobinurie.

Formes avec réaction méningée, d'origine infectieuse ou toxique, masquant, par leur intensité, les symptômes cardinaux qui peuvent être frustes et qu'on doit savoir rechercher.

Formes avec œdème, dont il faut, d'ailleurs, se méfier du point de vue du diagnostic, car on sait que les œdèmes peuvent être d'origine hépatique, ou dus à une autre pathogénie, sans intervention des reins. Dans ces conditions, comme vient de le montrer récemment Caroli, s'il y a ictère avec œdème, n'affirmer l'existence d'un syndrome hépato-rénal, que si, en plus de l'œdème, existent d'autres signes de lésions ou d'insuffisance des reins.

C. LA CLASSIFICATION ÉTIOLOGIQUE est utile à connaître pour le médecin, afin qu'il sache, dans quels cas surtout il doit rechercher, en clinique, l'existence d'un syndrome hépato-rénal.

a. Les *formes infectieuses* font songer à la *spirochétose ictéro-hémorragique* dont l'allure clinique quand elle est typique, et surtout l'inoculation du sang, ou plus tard des urines, au cobaye, feront faire le diagnostic.

La fièvre jaune, la bilieuse hémoglobinurique,

(1) A quelques détails près, c'est la classification textuelle de M. et R. Dérot que nous schématisons ici.

les fièvres récurrentes, *la dengue* donnent lieu aussi à un syndrome hépato-rénal, auquel chacune de ces maladies déterminantes, imprime son cachet caractéristique.

Les *infections puerpérales*, surtout à la suite de tentatives directes d'avortement, provoquent un syndrome hépato-rénal, qu'on attribuait toujours, naguère encore, au *streptocoque ;* mais, depuis l'observation classique de Widal et de ses collaborateurs que nous avons déjà citée, le *Perfringens* est considéré comme souvent en cause. On trouvera, dans la récente *Thèse de Pons*, tous les détails intéressants sur cette question importante et on y verra que cet anaérobie peut déterminer aussi, comme dans le cas classique de Noël Fiessinger et Vague, un syndrome hépato-rénal au cours de la gangrène gazeuse, due à une plaie externe.

La plupart des microbes connus, peuvent agir également, à la fois sur le foie et sur les reins, et le syndrome hépato-rénal peut-être dû aux microbes donnant toutes les infections que nous rencontrons habituellement : les *staphylocoques*, les *streptocoques*, le *pneumocoque*, le *bacille de Pfeiffer*, les *microbes du groupe typho-paratyphoïdique* et même le *colibacille*, dont Rathery vient de publier, tout récemment, dans la seconde série de ses leçons cliniques sur les néphropathies et les néphrites, une observation et des commentaires du plus haut intérêt. Le *tréponème de la syphilis*, très fréquemment incriminé naguère, agit plus rarement qu'on ne le pensait pour provoquer ce syndrome.

Dans quelques cas bien étudiés, le bacille *Fundibuliformis* a été retrouvé, et l'on a pu parfois incriminer la *scarlatine*, des *angines de nature microbienne indéterminée* et, enfin, on a noté une série de cas très nettement infectieux de syndrome hépato-rénal, pour lesquels, malgré des recherches multiples, le germe en cause n'a pas pu être précisé (formes cryptogéniques).

b. Le *syndrome hépato-rénal d'origine toxique* est également très fréquemment observé, soit à la suite d'accidents professionnels, médicamenteux ou de tentatives de suicide, qui peuvent d'ailleurs être faites avec les produits toxiques provoquant les accidents des deux autres groupes.

Parmi les toxiques causant le syndrome hépato-rénal d'origine professionnelle, on avait mis autrefois le *phosphore* en première ligne, il a perdu fort heureusement de son importance en raison des mesures d'hygiène prises à son sujet. Le *tétrachlorétane* et le *tétrachlorure de carbone*, employés couramment dans l'industrie, ont été la cause de nombreux accidents constatés, dont quelques-uns ont été publiés, mais ne représentent qu'une petite partie des cas observés et sur lesquels, le plus souvent, on désire que le silence soit fait. L'*intoxication saturnine* a pu intervenir parfois (Rathery).

Parmi les médicaments, c'est le *chloroforme* qui, le premier, a été étudié à ce point de vue, mais les accidents causés, par lui, sont devenus très rares, depuis qu'un effort louable a été fait au point de vue du choix des anesthésiques, et aussi des anesthésistes. Plus récemment, l'*atophan* a donné lieu à de nombreux cas, signalés à l'étranger, et à quelques-uns en France, survenant surtout chez des hépatiques avérés, pour lesquels ce médicament est contre-indiqué. Le *jaune d'acridine*, la *gonacrine*, le *mercurochrome*, la *pyrocatéchine*, les *sels d'or*, le *nitrite d'amyle* ont donné lieu, aussi, à quelques observations isolées. En revanche, l'*arsenic*, surtout sous sa forme trivalente, a provoqué des accidents plus fréquents et plus graves étudiés par Pasteur Vallery-Radot et dans la thèse de Luzerat.

Parmi les substances dont on fait usage pour les empoisonnements, sur soi-même ou sur autrui, c'est l'*apiol* qui a été le plus étudié, du double point de vue expérimental et clinique. On doit toujours y penser chez les femmes arrivant à l'hôpital avec un début de grossesse (arrêtée, ou non, dans son évolution) et avec un syndrome hépato-rénal, surtout lorsque celui-ci s'accompagne de symptômes de polynévrite ou de tétanie ; c'est sur cet ensemble de signes que Rathery a fait, très judicieusement, le diagnostic de l'hépato-néphrite suraiguë, chez une malade, entrant dans son service, à la période post-abortive et dont il publia récemment l'observation dans les leçons cliniques auxquelles nous venons de faire allusion.

C. Les cas de syndrome hépato-rénal dont la cause nous échappe, sont classés sous le nom de *formes cryptogénétiques*, et c'est dans ce groupe d'attente que l'on doit placer, faute de connaissances étiologiques suffisantes, l'*ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie*, tel que le décrivit Rokitansky et tel que, de temps à autre, il est donné aux médecins d'en observer des cas tout à fait typiques, sans qu'aucun

de nous, malgré tant de recherches entreprises et d'hypothèses émises, n'ait pu encore arriver à donner une preuve certaine de la nature étiologique de cette forme, si particulièrement typique, du syndrome hépato-rénal. La supposition la plus vraisemblable est que ce type morbide (ainsi que les autres formes cryptogénétiques) est dû à une infection encore inconnue.

Chacune de ces causes différentes, peut donner lieu à des formes variables du syndrome hépato-rénal, selon la nature du microbe ou du poison en cause, et il y a sûrement des microbes particulièrement virulents pour le foie et les reins, tels que le *Perfringens* par exemple. Mais, à côté de la nature de la cause en elle-même, qui intervient dans la détermination de la gravité plus ou moins grande des symptômes, il y a aussi l'intensité de la toxi-infection et encore l'état antérieur du malade, ce qui fait que, *sauf quelques indications d'ordre général, il serait bien difficile de fixer un tableau clinique spécial et une valeur pronostique particulière à chaque poison ou microbe.*

D. La CLASSIFICATION ANATOMO-CLINIQUE, a été tentée récemment par Lucien Cornil et Jean Vague, et, si l'on doit attendre avant de porter un jugement définitif à son sujet, toujours est-il qu'il est très intéressant de la connaître, pour se livrer à une étude critique, sans parti pris dans aucun sens, en espérant néanmoins qu'on pourra, un jour, l'adopter définitivement, telle qu'elle est actuellement ou avec les modifications que la sagacité bien connue des auteurs ou celle de leurs bienveillants critiques, aura pu faire adopter.

Voici les grandes lignes de la classification, telle qu'elle est actuellement proposée.

a. Les *hépato-néphrites réactionnelles hyperplasiques du foie et des reins*, qui constituent le stade initial de toute hépato-néphrite : cliniquement ictère congestif, foie gros et douloureux, urines albumineuses, souvent augmentées de volume et riches en urée ; il y a, de plus, hyperazotémie et hyperglycémie. C'est dans ces cas que l'on trouve, si le malade meurt rapidement de son infection, des lésions purement hyperplasiques, comme celles qu'avaient signalées Widal et Abrami.

b. Les *hépato-néphrites avec processus réactionnels au niveau du foie et dégénérescences des reins* donnent les mêmes symptômes que les précédentes, mais l'oligurie et l'hypo-azoturie apparaissent, alors que l'hyperazotémie augmente d'une façon rapidement progressive.

Le danger est surtout aux reins, et le malade meurt de coma urémique. A l'autopsie, les cellules hépatiques sont encore hyperplasiées, alors que la cytolyse protoplasmique est très marquée dans les reins.

c. Les *hépato-néphrites par dégénérescence hépatique et rénale*, se manifestent encore cliniquement par un gros foie et un ictère foncé, mais il y a association égale des insuffisances rénales. Le pronostic est très grave, le malade meurt rapidement, et l'on trouve, à l'examen de son foie, une dégénérescence granulo-graisseuse très étendue des cellules, avec, au niveau des reins, une cytolyse protoplasmique de l'ensemble des tubes contournés.

d. Les *hépato-néphrites nécrosiques*, peuvent être secondaires à la première forme, mais sont parfois nécrosiques d'emblée ; c'est le tableau clinique et anatomique de l'atrophie jaune aiguë du foie de Rokilansky, avec son pronostic toujours fatal.

Il est évident, et Vague en convient très simplement, « *qu'il ne faudrait pas interpréter, trop à la lettre, ce schéma anatomo-clinique* ». Mais néanmoins, c'est déjà un point important d'acquis, qu'une tentative vraiment scientifique ait été faite, pour étudier le parallélisme pouvant exister entre les symptômes cliniques et les lésions anatomiques, et si, dorénavant, nous prenons toutes nos observations dans le sens indiqué, peut-être arrivera-t-on à faire des progrès de grande importance.

E. Les SYMPTOMES BIOLOGIQUES, ET LEUR INTERPRÉTATION, ont donné lieu à beaucoup de travaux, mais, quand on rapproche les nombreuses observations, publiées par des auteurs qui ont l'habitude du laboratoire et confrontent rigoureusement tous les résultats, on peut dire, sans exagérer, que *les résultats sont loin d'être en rapport avec l'effort considérable demandé aux collaborateurs du laboratoire.*

Vague est tout à fait enthousiaste et parle du parallélisme, relativement étroit, existant entre les lésions anatomiques et les troubles biologiques.

Dérot, à la fin de son étude biologique, déclare que « cette longue étude du syndrome humoral

peut paraître décevante », et plus loin il ajoute même : « on a l'impression que des variations absolument anarchiques peuvent être observées ».

Néanmoins, il propose une division, en trois groupes, de l'ensemble des résultats biologiques, « indiquant, dans une certaine mesure, une échelle de gravité », mais il s'empresse d'ajouter : « il s'en faut qu'on puisse baser le pronostic sur eux seuls ».

Et ma conclusion personnelle sera celle-ci : c'est qu'en présence des « variations anarchiques », signalées par Dérot, dans les résultats des méthodes biologiques nous devons, certes, continuer nos recherches dans ce sens, avec l'espoir d'arriver un jour à des conclusions probantes, mais ce jour n'a pas encore lui, et, en tout cas, on peut être tous d'accord sur ce point, que ces méthodes biologiques, possibles dans un service de clinique bien outillé, ne sont pas, tant s'en faut, applicables actuellement à la pratique usuelle, et que l'on devra se contenter, encore pendant longtemps, sans doute, en médecine usuelle, de l'étude clinique faite avec le plus de sens possible, renforcée par un examen complet et journalier des urines, un dosage de l'urée sanguine qui, comparé à celui des urines, a une valeur considérable. Quant aux autres dosages, nombreux, compliqués à faire, et d'interprétation si délicate, mettons-les en œuvre, quand nous le pouvons, et nous arriverons peut-être, un jour, à pouvoir en tirer des conclusions rigoureuses, ce qui n'est pas encore le cas à l'heure actuelle.

***

Maintenant que j'ai terminé ce tour d'horizon destiné à envisager, dans toutes ses perspectives, le syndrome hépato-rénal, je m'aperçois que je l'ai fait de trop haut, et que, pour cela, de très nombreux détails ayant une grande importance ne sont pas signalés par moi et que même la vue d'ensemble n'a pas été aussi nette et précise que je l'aurais désiré. Mais je m'en console, car je puis conseiller aux lecteurs, désireux d'avoir des détails précis de se reporter à la thèse de Jean Vague, et à ceux qu'intéresse une mise au point complète et bien équilibrée, de lire le livre si didactique de M. et R. Dérot. Avec ces deux guides sûrs, ils connaîtront tout ce que que l'on doit savoir actuellement sur le syndrome hépato-rénal.

Quant à moi, j'espère néanmoins avoir montré ce que je voulais surtout mettre en lumière : d'une part, le syndrome hépato-rénal d'aujourd'hui est l'aboutissant de travaux plus anciens d'anatomo-pathologique et de clinique, qui ont encore — surtout ces derniers — une grande importance. C'est parce que je les connaissais, ces travaux, et que j'avais reçu l'empreinte de Chauffard, que je me suis toujours intéressé à l'association si importante des lésions et des troubles du foie et des reins ; que j'ai toujours conseillé à mes élèves de rechercher, chez tout ictérique, chez tout albuminurique, chez tout infecté, ou intoxiqué, si ces malades présentaient un syndrome hépato-rénal, en indiquant que sa constatation est un signe toujours grave et que, à partir du moment où il a été repéré, il faut surveiller, avec grand soin, l'élimination urinaire et la stimuler par des injections sous-cutanées de sérum glucosé et de sérum salé, sauf s'il y a contre-indication pour ce dernier, ce qui est rare en pareil cas ; et j'ai toujours insisté, parce que Chauffard me l'avait appris, aussi, sur l'importance de la crise polyurique, chlorurique et azoturique pour annoncer la guérison du malade.

Et je constate que, dans l'ensemble, mes élèves ont suivi mes conseils, mais quand quelques-uns d'entre eux, en me lisant leurs observations, me disent, avec fierté : « je fais, chez ce malade, le diagnostic de syndrome hépato-rénal », je leur réponds, d'une façon réflexe : « Ce syndrome n'est qu'un assemblage de symptômes dus eux-mêmes à une maladie déterminante que vous devez rechercher, car la connaissance de cette maladie pourra vous êtes utile, au point de vue du diagnostic complet que vous devez porter, au point de vue du pronostic, et aussi du traitement, qui sont, parfois, différents selon la maladie en cause. »

Et j'ai eu ce même réflexe de protestation, en lisant qu'on voulait décrire l'hépatonéphrite comme une maladie, ce qui n'empêche que je considère ce syndrome comme présentant un intérêt de premier plan, pour tous les cliniciens, et que j'ai la plus grande reconnaissance pour tous ceux qui nous ont appris à bien le connaître, depuis Frerichs, pour l'anatomie pathologique, et Chauffard pour la clinique jusqu'aux auteurs de la période moderne, Noël Fiessinger, Pasteur Vallery-Radot,

Rathery, M. et R. Dérot, Lucien Cornil et Vague, sans compter ceux qui ont œuvré, pendant la période intermédiaire entre l'étape ancienne et moderne, et qui sont trop nombreux pour que je puisse les nommer. Ils ont, à eux tous, fait connaître un syndrome, dont l'importance est déjà très grande, mais qui pourra augmenter encore si, progressant dans la voie où s'est engagé Lucien Cornil, on arrive à reconnaître la nature et l'intensité des lésions hépatiques et rénales, d'après l'ensemble des symptômes cliniques et biologiques, ce qui serait l'aboutissant complet des anciens travaux sur le syndrome hépato-rénal, que j'ai été heureux d'exposer à ceux qui les ignoraient, ou qui ne se les rappelaient plus.

REVUE ANNUELLE

L'UROLOGIE EN 1937

PAR

Raymond DOSSOT et **Henri TALLET**
Ancien chef de clinique urologique à la Faculté. — Interne des hôpitaux de Paris.

La radiocinématographie et ses applications en urologie. — Depuis longtemps, les radiologistes s'efforcent de réaliser la radiocinématographie. Ces dernières années, quelques résultats ont été obtenus par la méthode radioscospique qui consiste à filmer les images radiologiques qui se succèdent sur un écran fluorescent.

Vandemaele (de Bruxelles) a été le premier à faire vraiment de la radiocinématographie directe; après des années d'effort, il est arrivé à mettre au point la méthode, et ses résultats sont absolument remarquables.

Il a ainsi cinématographié le remplissage et l'évacuation de bassinets et de calices normaux et pathologiques, de vessies saines ou rétentionnistes.

Les films présentés par Stobbaerts et Vandemaele au Congrès international d'urologie (de Vienne) et au Congrès d'urologie de Paris ont enthousiasmé l'assistance.

Sans aucun doute, cette méthode est pleine d'avenir : elle permettra de mieux connaître la physiologie normale des organes excréteurs et de préciser leurs altérations physio-pathologiques.

Les anomalies pyélo-uretérales et leurs conséquences chirurgicales. — Darget, dans un rapport très intéressant présenté au Congrès d'urologie de 1937, a étudié les anomalies pyélo-uretérales du point de vue chirurgical surtout.

Dans ce domaine si étendu, le rapporteur a choisi plusieurs sujets qu'il a spécialement étudiés :

Les hydronéphroses congénitales ;

Les dilatations uretérales ;

Les duplicités uretérales ;

Les anomalies d'abouchement ;

Les diverticules de l'uretère ;

Les dilatations kystiques de l'extrémité inférieure.

Les hydronéphroses congénitales. — Elles sont analysées dans leurs causes génératrices : c'est le plus souvent une origine congénitale qui est en jeu.

Ectopie congénitale du rein avec longueur anormale de son pédicule, dilatation primitive du bassinet avec implantation haute de l'uretère, rétrécissements congénitaux du collet uretéral, sont des causes indiscutables.

Mais c'est le rôle des vaisseaux anormaux qui est plus spécialement étudié : veines, surtout artères anormales.

Il n'est pas douteux qu'il ne suffit pas qu'un vaisseau anormal croise l'uretère pour qu'il en résulte une hydronéphrose, de même qu'une hydronéphrose n'est pas obligatoirement conditionnée par la constatation d'un vaisseau anormal.

Il existe en effet manifestement des dilatations uretéro-pyéliques purement dynamiques par spasme uretéral dont la cause nous est inconnue.

D'ailleurs, quelle que soit la cause de l'hydronéphrose, ce diagnostic entraîne l'intervention.

S'il fut une époque où le diagnostic d'hydronéphrose présentait de réelles difficultés, les moyens abondent aujourd'hui qui permettent de poser précocement ce diagnostic.

C'est grâce à ce diagnostic précoce que permettent les moyens actuels d'investigation (pyélographie, urographie veineuse) que le traitement conservateur, après une période d'abandon excessif, connaît de nouveau une faveur marquée.

L'énervation du rein, préconisée par Papin, si elle est exécutée comme il convient (l'énervation du pédicule n'est pas la sympathectomie de l'artère rénale — mais bien la section, sous le contrôle de l'œil, des filets nerveux qui accompagnent l'artère dans le hile du rein), s'adresse aux hydronéphroses petites mais douloureuses avec spasme de la musculature pyélique. Elle comporte une néphropexie complémentaire et

un drainage temporaire par néphrostomie s'il y a infection des cavités rénales.

La section des vaisseaux anormaux, avec reposition haute du rein (Marion) pour redresser toute coudure de l'origine de l'uretère, est adoptée par l'immense majorité des chirurgiens. La section d'une artère anormale, même importante, en l'absence d'une infection rénale accusée, n'a donné lieu à aucun accident. Elle est préférable à la section de l'uretère et à sa réimplantation en un autre point du bassinet pour éviter la coudure sur le vaisseau.

La résection du bassinet, sous le couvert d'un drainage trans parenchymateux du rein, est une opération rendue souvent nécessaire par le volume excessif du bassinet, surtout quand il est épaissi par la péripyélite et peu contractile, par conséquent incapable d'une régression spontanée.

Les opérations plastiques sur le collet uretéral rétréci (uretéro-pyélo-plastie de Fenger, de Kelly) ou sur l'éperon pyélo-uretéral (section de l'éperon, de Fenger) gardent peu de partisans.

Elles s'adressent pourtant à quelques cas exceptionnels et ont fourni quelques succès.

Les opérations de dérivation, pyélo-uretérostomie latérale ou terminale, ont leurs indications quand l'uretère libéré décrit une boucle excessive avec volumineux bas-fond pyélique. L'anastomose latérale du bassinet et de l'uretère sera préférée à l'anastomose terminale, car elle ménage au maximum la contractilité du conduit et n'expose pas au rétrécissement de la bouche anastomotique.

Quant au drainage temporaire par néphrostomie, c'est ou bien le premier temps d'une opération plastique, ou bien une opération de nécessité dans les hydronéphroses bilatérales, pour pallier aux accidents de rétention aiguë.

Tels sont les divers traitements conservateurs qui s'offrent aux chirurgiens en dehors des deux indications formelles de la néphrectomie : pyonéphrose, destruction complète du rein.

Dilatation congénitale des uretères. — Dans l'étude des ectasies de l'uretère, où s'opposent, tant du point de vue symptomatologie que du point de vue traitement, les dilatations totales du conduit et celles qui ménagent l'orifice uretéral, l'influence possible d'un spinabifida occulta a été récemment mise en évidence (Mertz et Lester Smith).

Certaines ectasies totales (longtemps latentes jusqu'à l'installation de l'infection avec hématuries, pyurie, douleurs rénales au moment de la miction traduisant le reflux vésico-rénal) ont pu être justiciables d'une laminectomie, comme Mertz l'a montré dans une étude portant sur 79 cas.

Hors cette opération, on ne peut guère envisager qu'un drainage prolongé par sondes uretérales pour désinfecter uretère et bassinet infectés, ou une uretéro-néphrectomie si les lésions unilatérales sont importantes, fébriles, avec diminution considérable de la valeur fonctionnelle du rein.

Dans les dilatations de l'uretère qui ménagent l'orifice uretéral, le débridement de cet orifice a été pratiqué par voie cystoscopique ou transvésicale (dilatation par sondes uretérales ou par sonde diathermique, incision au couteau diathermique).

La dilatation forcée de la partie terminale de l'uretère a été appliquée à certains cas par Gayet, après ouverture de la vessie, au moyen de bougies de Hégar et d'un gros drain maintenu pendant quinze à vingt jours.

Michon a réalisé l'anastomose de l'uretère à la vessie dans une dilatation de l'uretère au-dessus d'un rétrécissement du méat.

Les dédoublements uretéraux. — La duplicité et la bifidité uretérales fournissent l'occasion de discuter les lois de Weigert et de Meyer.

Ces lois répondent à la grande majorité des cas, mais comportent des exceptions.

Dilatation de l'un des bassinets malformé, compression de l'un des uretères au point de croisement par l'autre uretère dans la gaine celluleuse commune : de ces causes résulte une hydronéphrose progressive localisée habituellement sur un bassinet seulement.

Même conséquence en cas de bifidité lorsque l'uretère, d'abord simple, se divise en deux conduits secondaires répondant chacun à un bassinet.

C'est à l'occasion de ces complications venant frapper l'un ou l'autre des deux bassinets qu'il faut envisager un traitement et discuter l'opération conservatrice qu'est l'héminéphrectomie. Facile à réaliser quand le pédicule artériel est divisé en plusieurs troncs, elle fait redouter l'hémorragie quand l'artère rénale est constituée par un tronc unique, mais elle reste toutefois possible.

C'est dire que, si une opération conservatrice est indispensable en raison de l'état du rein opposé, l'héminéphrectomie sera réalisable quelle que soit la disposition anatomique des vaisseaux.

Abouchement anormal de l'uretère. — Les abouchements anormaux de l'uretère sont particulièrement intéressants chez la femme, où ils s'accompagnent le plus souvent d'incontinence d'urine traitée parfois longuement et par erreur pour incontinence essentielle. Chez l'homme, au contraire, où l'anomalie d'abouchement la plus fréquente est l'abouchement d'un uretère dédoublé dans l'urètre postérieur, l'incontinence est exceptionnelle ; c'est par des complications

d'infection avec pyonéphrose que se manifeste l'anomalie.

Le traitement des abouchements anormaux conduit donc soit à remédier à une hydronéphrose douloureuse ou à une pyonéphrose, soit à tarir une incontinence d'urine. Les opérations les plus diverses ont été appliquées à la cure de cette incontinence :

Opérations radicales (néphrectomie).

Opérations partiellement conservatrices : ligature de l'uretère anormal (qui ne convient qu'aux cas où le rein correspondant est non infecté et en hypofonction considérable) et héminéphrectomie.

Opérations absolument conservatrices : parmi celles-ci, l'uretérocystonéostomie a fait l'objet d'une étude spéciale, avec expérimentation sur le chien d'une technique personnelle consistant dans la création d'un trajet intravésical de l'uretère rappelant la disposition anatomique normale. Ces opérations contrôlées chez l'animal par urographie veineuse, par dissection de pièces quelques mois après l'opération, ont fourni des résultats excellents avec fonction rénale parfaite, absence de stase pyélique et de reflux vésico-uretéral.

L'uretéro-cysto-néostomie, réservée aux cas où l'uretère n'est pas exagérément dilaté et où il reste contractile, est susceptible d'être appliquée à certaines anomalies de la partie terminale de ce conduit et en particulier à certains cas d'abouchement anormal.

Diverticules de l'uretère. — Le chapitre des diverticules de l'uretère a donné lieu à l'analyse des diverses malformations que l'on peut ranger en trois catégories :

Uretères borgnes supérieurs ;
Uretères borgnes inférieurs ;
Uretères aveugles.

Dilatation kystique de l'extrémité inférieure de l'uretère. — Les dilatations kystiques de l'extrémité inférieure de l'uretère ne posent guère de problèmes nouveaux. D'un diagnostic cystoscopique facile, elles sont bien connues dans leur symptomatologie et dans leurs accidents d'étranglement à travers le méat urétral.

Leur traitement consiste, dans la grande majorité des cas, dans le débridement de la dilatation kystique à l'électro-coagulation cystoscopique. La résection par voie transvésicale de cette dilatation kystique, autrefois en honneur, n'est plus appliquée qu'aux seuls cas d'étranglement de la poche à travers l'urètre chez des malades en bonne condition physique ; chez les malades épuisés, on aura recours de préférence à la résection de la poche au ras de l'urètre et à sa réduction dans la vessie.

Les dilatations pyélo-uretérales d'origine dynamique. — L'importance des troubles dynamiques dans la pathogénie de nombreuses dilatations pyéliques a été bien mis en valeur par l'école de Necker (Legueu, Fey et Truchot). Récemment sont parus les travaux très documentés de H. Duvergey (*Des dilatations pyélo-uretérales d'origine dynamique*, Bordeaux) et de Hortolomei, Burghele et Streja (*Journal d'urologie*, 43, 5 mai 1937, p. 399-429) qui précisent et complètent les notions déjà acquises.

L'appareil pyélo-uretéral est un muscle creux, doué de mouvements péristaltiques *in vivo* ; ceux-ci sont sous la dépendance du système vago-sympathique. Ces contractions sont organisées en vue de l'évacuation de l'urine depuis la papille jusqu'à la vessie ; elles sont dites isopéristaltiques.

Le conduit examiné *in vitro*, c'est-à-dire isolé de ses nerfs extrinsèques, conserve un automatisme facilement enregistré, sur l'appareil de Pentru par exemple. Le centre de cet automatisme, représenté par des cellules ganglionnaires, est localisé dans l'adventice du bassinet et de l'uretère.

Si l'adventice de l'uretère est détruite chirurgicalement ou chimiquement, l'uretère se paralyse d'abord et se dilate ensuite sous la pression positive du liquide en circulation.

Il existe donc, *in vivo*, des contractions automatiques pyélo-uretérales ; elles ne deviennent péristaltiques *in vitro* que lorsque cet automatisme est soumis au contrôle du système vago-sympathique. Le péristaltisme n'est donc ni myogène, ni neurogène, il est mixte.

La méthode graphique permet de connaître les réactions de l'uretère aux agents mécaniques, thermiques, chimiques, pharmaco-dynamiques, glandulaires et microbiens.

Grâce à elle, on a pu distinguer les substances qui excitent ou qui paralysent les contractions automatiques de l'arbre urinaire.

Nombre d'auteurs ont réalisé expérimentalement des uretéro-hydronéphroses dynamiques, en dépouillant chirurgicalement l'uretère de son adventice, ou en pratiquant une sympathectomie péri-uretérale par badigeonnage de celui-ci avec une substance chimique.

Les expériences personnelles de Duvergey ont porté non seulement sur la production de ces dilatations dynamiques, mais surtout sur l'étude de leur régression (11 animaux). Elles confirment les résultats obtenus par les expérimentateurs.

L'énervation chirurgicale produit une dilatation uretéro-pyélique dix jours après chez le lapin, et un mois après chez le chien. La dilatation est peu marquée, sa régression est lente ;

ceci s'explique en partie par des lésions intenses d'uretérite.

L'énervation chimique est suivie d'une dilatation qui est plus volumineuse, mais régresse plus vite, sauf dans certains cas où la substance toxique, trop concentrée, sclérose définitivement la musculature pyélo-uretérale.

Des dilatations passagères d'ordre paralytique ont été aussi réalisées par infection exogène ou endogène de l'arbre urinaire.

Pathogénie. — Il faut dissocier deux éléments :

La motricité, fonction physiologique, dont le trouble produit la rétention.

La tonicité, propriété physique du muscle lisse, dont le trouble produit la dilatation.

Le conduit est dit atonique quand le retour de sa tonicité est rendu impossible ; à cet ultime stade, la lésion n'est plus fonctionnelle, mais anatomique.

Ces deux facteurs évoluent parallèlement au cours des dilatations dynamiques ou primitives ; ce sont des dilatations hypokynétiques.

Dans certains cas, il existe un obstacle mécanique surajouté mais souvent incapable par lui-même de produire une dilatation ; il agit comme épine irritative en provoquant un trouble fonctionnel dynamique qui se superpose, en l'aggravant, au facteur mécanique.

La plupart du temps, aucun obstacle n'est mis en évidence. Le conduit réagit alors de même que l'intestin, par une dilatation primitive, quelquefois par un spasme.

Les dilatations dynamiques passagères se voient physiologiquement au cours de la grossesse. Les causes intimes de ces dilatations gravidiques de l'arbre urinaire sont encore discutées ; cependant, d'après les résultats expérimentaux, l'idée d'une dilatation gravidique d'origine endocrinienne semble s'imposer.

Les dilatations passagères après lésion du système nerveux intrinsèque de l'uretère (produite expérimentalement ou après les interventions gynécologiques) s'expliquent par le fait d'une régénération des nerfs sympathiques. Les lésions du système nerveux extrinsèque (nerfs périnéphrétiques, moelle et colonne vertébrale, cerveau) produisent aussi, par action inhibitrice, une paralysie des voies urinaires. Elles peuvent relever aussi d'une action réflexe : traumatisme, crise de colique néphrétique, irritation psychique.

Les troubles endocriniens au cours de la grossesse et durant la période menstruelle, les sécrétions internes du rein lésé semblent être quelquefois à l'origine de certaines dilatations passagères.

Au cours des toxi-infections endogènes (uretérite, pyélite, pyélonéphrite), la paralysie est d'ordre inflammatoire ; toute musculeuse sous-jacente à une muqueuse enflammée se laisse dilater temporairement (loi de Stockes). L'arbre urinaire est dilaté dans sa totalité et peut l'être des deux côtés. Tous les microbes peuvent être en cause. Ces dilatations, d'origine inflammatoire, sont des plus fréquentes et ont une importance considérable.

Au cours des toxi-infections exogènes (affections génitales chez l'homme et chez la femme, appendicites, etc.), les toxines microbiennes produisent une névrite toxique des plexus sympathiques, l'uretère se paralyse et se dilate. Cette dilatation est souvent unilatérale, en rapport avec des lésions de voisinage et localisée à une partie de l'uretère.

Symptomatologie. — La douleur, la pyurie, parfois les hématuries, les troubles mictionnels, doivent faire pratiquer un examen instrumental et radiologique complet.

Le cathétérisme des uretères a pour but non seulement l'étude du volume de la rétention, mais aussi celle de la dilatation, obtenue par la mesure de la capacité pyélo-uretérale.

La pyélographie, l'urographie renseignent sur le volume de la dilatation, c'est-à-dire sur la valeur de la tonicité, la pyéloscopie sur le mode d'évacuation du conduit, c'est-à dire sur la valeur de la motricité.

Les dilatations dynamiques se traduisent par des dilatations hypokinétiques ; les dilatations d'origine mécanique, par des dilatations hyperkinétiques ; celles qui sont congénitales sont plus délicates à éliminer, le résultat du traitement et l'épreuve du temps y aideront.

Fistules sigmoïdo-vésicales. — Ces fistules ont été l'objet d'une étude importante de Latifi, qui en a montré la fréquence relative et l'intérêt chirurgical.

La fistule colo-vésicale peut se produire dans différentes circonstances : traumatique, elle est exceptionnelle ; pathologique, elle succède soit à une lésion intestinale (cas le plus fréquent), soit à une lésion vésicale (cas plus rare), soit à une lésion adjacente (appendicite, annexite, etc.).

Parmi les fistules d'origine sigmoïdienne, la première place revient à la diverticulite du gros intestin. Le cancer est moins fréquent et les autres maladies (tuberculose, syphilis, ulcère simple, etc.) exceptionnelles.

Le point de départ vésical, quand il est en cause, relève soit de la tuberculose, soit du cancer, soit d'un diverticule.

La fistule est éminemment variable dans sa disposition anatomique ; son siège peut être haut (sommet de la boucle sigmoïdienne et dôme vésical) ; très bas, au fond du petit bassin (jonction recto-sigmoïdienne et bas-fond vésical), avec tous les intermédiaires.

Sa constitution offre également une grande

diversité ; ou les deux organes directement accolés communiquent entre eux par un orifice, ou les parois sont ourlées bord à bord, ou bien un trajet fistuleux plus ou moins tortueux, plus ou moins complexe, s'interpose, ou bien encore il existe une poche suppurée interposée ; de toute manière, on trouve alentour de grosses lésions de pelvi-péritonite plastique.

D'autre part, les caractéristiques propres de la lésion causale (diverticulite, cancer, etc.) ont pu déterminer une tumeur inflammatoire ou néoplasique sur le gros intestin. Du côté de l'appareil urinaire, des lésions infectieuses secondaires (cystite en particulier) sont de règle.

Au point de vue clinique, avant la constitution de la fistule proprement dite, il existe un stade où quelques symptômes permettent de prévoir le travail de communication qui s'élabore progressivement ; c'est le syndrome de « fausse cystite pré-fistuleuse ».

Quand la fistule existe, le signe essentiel est l'émission de gaz par l'urètre, et le passage des matières fécales dans les urines.

Les examens complémentaires les plus importants seront l'examen radiologique du côlon et la cystoscopie avec ou sans cystographie. Il ne sera pas rare cependant de ne pouvoir porter le diagnostic étiologique qu'à l'intervention.

Le pronostic d'une fistule sigmoïdo-vésicale abandonnée à elle-même est généralement fatal.

L'évolution se fait avers la cachexie progressive, hâtée par l'apparition de complications (accidents infectieux urinaires, rétention d'urine, occlusion intestinale, etc.).

Le traitement médical est rarement de mise à lui seul. Il ne serait employé que dans les cas rares où la syphilis est en cause.

Le traitement est essentiellement chirurgical ; il est bon toutefois de préparer le malade d'une façon soigneuse par la désinfection de l'intestin d'une part, de la vessie d'autre part, et aussi en remontant l'état général souvent défectueux.

Chez le cachectique, une simple dérivation par colostomie, faite le plus près possible de la fistule, mais à une distance suffisante pour rencontrer une paroi intestinale saine, est la conduite qui s'impose, il y aura intérêt à maintenir cette dérivation pendant un temps fort long.

Mais, chaque fois que la chose sera possible, c'est à la cure radicale qu'il faudra s'adresser, c'est-à-dire la résection du trajet fistuleux, la ibération et la séparation des organes, la dissection des orifices, puis la suture minutieuse de chacun d'eux.

Souvent, l'état du gros intestin est tel (tumeur inflammatoire plus ou moins sténosante, tumeur néoplasique plus ou moins infectée) que le chirurgien est amené à procéder : soit dans le même temps opératoire à une résection colique, soit en deux temps à une colostomie suivie de colectomie segmentaire.

Les résultats opératoires, d'après les observations publiées, indiquent plus de 40 p. 100 de succès.

Hormones et adénome prostatique. — Il est une question d'actualité : c'est celle de l'étiologie endocrine de l'adénome prostatique et du traitement hormonal de cet adénome.

L'idée d'une origine endocrine est déjà vieille d'un demi-siècle, mais il a fallu les découvertes récentes de Butenandt, Ruzicka, Laqueur, sur les hormones testiculaires, pour que la question prenne un regain d'importance et surtout passe du domaine du laboratoire dans celui de la pratique.

Si l'existence d'une sécrétion interne du testicule est connue depuis Brown-Séquard (1890), c'est l'isolement, puis la synthèse de l'androstérone (Butenandt, 1931, Ruzicka, 1934) et de la testostérone (Laqueur, 1935) qui ont ouvert l'ère du traitement hormonal de l'adénome prostatique.

Et l'on conçoit l'intérêt qu'ont immédiatement soulevé aussi bien chez les médecins que dans le public plusieurs articles récents faisant entrevoir la possibilité d'une guérison non plus par la prostatectomie tant redoutée, mais bien au seul prix d'une thérapeutique facile et simple.

Nous nous proposons de montrer les résultats déjà obtenus et les conclusions pratiques qu'on peut en déduire actuellement tout au moins, car il faut prévoir les rapides progrès de ce récent traitement.

Il est bon auparavant d'exposer les hypothèses qui ont servi de bases à l'hormonothérapie de l'adénome prostatique.

L'adénome prostatique. — Rappelons rapidement les caractères anatomiques de cet adénome.

Localisé à la partie sus-montanale de l'urètre prostatique, il est constitué en général par deux masses latérales aplatissant transversalement l'urètre.

Mais, fait essentiel, cet adénome est formé de masses qui restent sous-muqueuses, intrasphinctériennes, pré-spermatiques. Il est séparé de la prostate refoulée excentriquement par un plan de clivage.

C'est assez dire que le terme d'hypertrophie prostatique constitue une erreur anatomique. D'autant plus que, chez l'homme, à l'âge où apparaît l'adénome, la prostate est une glande en voie d'atrophie et de transformation fibreuses (Papin et Verliac).

Hypothèses d'une origine endocrine de l'adénome. — C'est vers cinquante-cinq à soixante ans, ou plus tard, c'est-à-dire au déclin de la période d'activité génitale, qu'apparaît l'adénome.

Il n'est donc pas étonnant, devant cette concordance, que depuis longtemps on ait pensé que la sécrétion interne du testicule exerçait une action régulatrice sur la prostate. Son fonctionnement paraissait sous la dépendance d'un équilibre endocrinien. Et l'idée s'est imposée à plusieurs que l'adénome devait être d'origine endocrine et correspondre à un affaiblissement de la sécrétion interne de la glande génitale mâle.

C'est ainsi que Moszkowicz, s'appuyant sur des constatations anatomiques faites chez des pseudohermaphrodites, considère la prostate de l'homme comme étant formée d'une partie purement mâle et d'une partie bisexuelle. C'est aux dépens de cette partie bisexuelle que se développerait l'adénome, à la faveur d'une rupture dans l'équilibre des sécrétions hormonales, en particulier d'une diminution de l'activité testiculaire.

C'est surtout, récemment, Cunéo qui a soutenu l'hypothèse que l'adénome prostatique se développait aux dépens de formations anatomiques d'origine femelle (*Acad. de médec.*, 1936, 37, p. 434-446).

Il insiste en effet sur ce point que les hormones génitales ont une action spécifique sur les organes qui correspondent au sexe de l'hormone agissante. Ainsi les hormones femelles agissent sur les conduits d'origine femelle ou mullérienne, et les hormones mâles sur les canaux d'origine wolfienne. Réciproquement, elles ont une action empêchante sur les conduits d'origine hétérosexuelle.

La seule formation de nature femelle existant au niveau de la prostate étant l'utricule prostatique et les appareils glandulaires qui en dérivent (reliquat des deux canaux de Muller fusionnés), c'est donc cet utricule qui, sous l'influence de l'abaissement du taux hormonal mâle et de l'accroissement de l'action de l'hormone femelle, doit présenter un processus d'hypertrophie.

Aussi Cunéo essaie-t-il de démontrer que son hypothèse n'est pas en contradiction avec les faits anatomiques.

Que le groupe glandulaire annexé à l'utricule, vrai lobe utriculaire, vienne à s'hypertrophier, il ne pourra se développer qu'en avant du corps prostatique dont la densité constitue chez l'adulte un obstacle infranchissable qui se laisse refouler mais non dissocier.

En bas, les conduits éjaculateurs et leur épaisse gaine fibrovasculaire seront un obstacle non moins solide.

Le processus adénomateux ne pourra donc s'étendre qu'en haut, en arrière de l'urètre et sur les côtés de celui-ci. Si l'on songe à la dualité originelle des canaux de Müller, il n'y a rien de surprenant à ce que les amas glandulaires qui en dérivent se répartissent en deux lobes symétriques des deux côtés de l'urètre.

Il est également naturel que le processus adénomateux s'engage en dedans du sphincter lisse et rejette celui-ci excentriquement.

Ainsi le développement de l'adénome aux dépens des glandes fundiques de l'utricule prostatique rend-il compte aussi bien de la topographie de cet adénome que des circonstances de son apparition et de la probabilité d'une origine hormonale. Malheureusement, il s'agit là d'une hypothèse dont la preuve n'a pas été apportée devant l'impossibilité où l'on a été jusqu'à présent de reproduire expérimentalement l'adénome prostatique.

Et aux conceptions de Cunéo s'opposent les arguments d'autres auteurs.

Pour Marion, il est impossible d'admettre que l'adénome prostatique puisse se développer aux dépens des glandes utriculaires, en effet :

L'adénome se développe en dedans du sphincter lisse vésical et au-dessus du *veru montanum* qui, lui, est nettement extrasphinctérien.

On s'explique mal une formation d'origine utriculaire se glissant en dedans du sphincter pour venir saillir sous la muqueuse.

Il existe des adénomes connus sous le nom de lobe médian situés bien au-dessus du *veru*, au niveau du col de la vessie. Il en est qui se développent seulement sur le bord antérieur du col. Comment les expliquer ?

Dans la prostatectomie, on n'enlève pas le *veru montanum*. Comment admettre que le *veru* est laissé en place si l'adénome que l'on enlève s'est développé aux dépens des glandes de l'utricule.

Peut-on, en dernier ressort, si l'on abandonne la conception de l'adénome développé aux dépens d'un « lobe utriculaire », attribuer une origine mullérienne aux glandes cervicales intrasphinctériennes. C'est en contradiction avec les faits établis par Pallin et Hogge : glandes cervico-urétrales et glandes prostatiques ont la même origine. En fait, aucune parmi les théories émises n'explique de façon complète l'action que sont susceptibles d'avoir les diverses hormones sur le développement de l'adénome prostatique.

Physiologie du testicule et hormones testiculaires. — La structure histologique complexe du testicule laissait pressentir que plusieurs facteurs hormonaux émanaient de la glande génitale mâle, et, en effet, la majorité des auteurs admettent actuellement quelques notions fondamentales :

Les cellules séminales aboutissent à la production des spermatozoïdes et ne jouent aucun rôle dans la sécrétion interne.

Les cellules de Leydig (éléments interstitiels

disséminés dans la trame conjonctive) élaborent l'hormone mâle qui favoriserait l'accroissement du tissu glandulaire de la protate. Enfin, il existe chez l'homme une hormone femelle, substance œstrogène, qui a peut-être son origine dans les cellules F de Steinach (Niehans).

Le testicule, en outre, comme les autres glandes endocrines, est en relation étroite avec le lobe antérieur de l'hypophyse.

— D'une part, le lobe antérieur agirait par ses deux gonadostimulines A et B sur les cellules séminales et sur les éléments interstitiels en stimulant leur activité.

— D'autre part, le testicule sécréterait une hormone qui agirait sur l'hypophyse en inhibant son activité (inhibine de Lower).

On peut admettre que ces différentes sécrétions réalisent un équilibre qui se rompt au moment de la ménopause masculine, et la formation de l'adénome pourrait être ainsi attribuée à la prédominance dans l'organisme des facteurs hormonaux d'hypertrophie par suite de l'appauvrissement de la sécrétion interne antagoniste.

Transposant chez l'homme les résultats de l'expérimentation, on est arrivé à cette conception que l'adénome prostatique est dû :

Soit à un excès d'hormone femelle par rapport à l'hormone mâle dont la sécrétion diminue ;

Soit à une hyperactivité de l'hypophyse.

Donc, pour remédier aux accidents d'hypertrophie, il faut :

Ou bien neutraliser l'hormone femelle en procurant à l'organisme l'hormone mâle qui fait défaut ;

Ou bien freiner l'hypophyse par des extraits riches en hormone freinatrice (inhibine non détruite par voie buccale contrairement à l'hormone hypertrophiante inactive par cette voie).

C'est dans ce sens que de nombreux essais thérapeutiques ont été faits.

Quels ont été les résultats de ce traitement hormonal ?

Résultats du traitement hormonal de l'adénome prostatique. — Van Cappellen, par une solution huileuse d'hormone mâle, en injections intramusculaires, l'Hombréol, a traité 50 malades. Il a eu moitié d'échecs plus ou moins complets, moitié d'excellents résultats avec diminution de la pollakiurie, de la dysurie, du résidu vésical, sans modification nette du volume de la prostate.

Wohling, avee un extrait testiculaire, l'Erugon, en association avec une préparation de lobe antérieur d'hypophyse, a obtenu des résultats intéressants.

Lower, en utilisant la Contruine (testicules de taureau desséchés, en capsules glutinisées) sur 90 malades, a obtenu dans 52 cas une amélioration qui portait sur la pollakiurie et la dysurie, et sur la rétention (retour de la miction, diminution du résidu).

Weber rapporte 6 observations où il a employé l'Erugon en dragées : il note dans 5 cas une diminution du résidu et chez tous une amélioration de l'état général.

Bodechtel a vu, après traitement à l'Androstine, disparaître une rétention chronique complète et s'établir des mictions de 250 centimètres cubes.

Valerio a traité 35 malades par l'Erugon associé à un extrait ovarien : il publie 30 guérisons cliniques avec disparition du résidu, 5 améliorations avec diminution du résidu.

Cunéo a utilisé un extrait total hydroglycériné de testicule de taureau, à la dose quotidienne de 5 centimètres cubes (par voie buccale) correspondant à 0gr,50 de glande fraîche.

Dix-huit malades ont été traités et suivis régulièrement.

a. Un premier groupe de 6 comprenait des malades au début de l'affection, se plaignant surtout de dysurie et de pollakiurie nocturne.

Un malade n'a obtenu aucun résultat.

Les 5 autres ont vu leur dysurie disparaître.

La pollakiurie nocturne a disparu chez 4 d'entre eux. Le cinquième ne se lève plus qu'une fois par nuit au lieu de trois. Trois fois la prostate a paru diminuer de volume.

b. Un deuxième groupe comprenait 6 malades qui avaient un résidu. Ce résidu est resté identique chez 2 malades.

Chez 4 malades, le résidu est tombé de 180 à 15, 100 à 10, 80 à 0, 60 à 0.

Tous ont noté une amélioration subjective de la dysurie et de la pollakiurie.

Deux fois, la prostate a paru diminuer de volume.

c. Le troisième groupe était formé par 6 malades beaucoup plus touchés.

Deux étaient en rétention complète aiguë et avaient une sonde à demeure.

La rétention a cédé, le résidu est tombé à 20 centimètres cubes et à 30 centimètres cubes.

Quatre étaient en rétention chronique complète et se sondaient plusieurs fois par jour.

Un malade n'a obtenu aucune amélioration.

Les trois autres ont pu supprimer les sondages et ne conservent qu'un résidu minime.

Champy et Heitz-Boyer ont de même obtenu d'intéressants résultats avec une ambo-hormone.

Guy Laroche, Marsan, Bompard et Corcos *Presse médic.*, 23 juin 1937) ont utilisé l'acétate de testostérone.

Trente-cinq malades, se répartissant en quatre groupes, ont été soumis au traitement hormonal.

1. Un premier groupe comprend 18 observa-

tions de rétentions complètes datant de cinq à trente-cinq jours.

Dans 7 cas, la miction spontanée a reparu entre le deuxième et le cinquième jour, et le résidu a diminué progressivement.

Dans d'autres cas, la miction spontanée a reparu seulement entre le douzième et le vingt et unième jour.

Chez tous ces malades, une rapide amélioration de l'état général s'est manifestée.

Quant à préciser l'avenir éloigné de ces malades, un certain recul est nécessaire. Il semble d'ailleurs que les résultats soient d'inégales valeurs : si parfois la miction est parfaitement rétablie, dans d'autres cas il subsiste un résidu.

Enfin, dans ce premier groupe, 5 échecs ont été enregistrés.

2. Un deuxième groupe comprend 12 observations de rétentions chroniques incomplètes.

Dans 5 cas, le résidu vésical a très sensiblement diminué ou a complètement disparu.

Deux cas sont douteux, car trop récents.

Cinq échecs ont été enregistrés.

3. Un troisième groupe est fait de 3 observations de prostatisme simple : la dysurie et la pollakiurie ont régressé rapidement.

4. Restent enfin 2 observations de sujets atteints de tabes. Elles sont peu démonstratives, bien que, dans un cas, l'amélioration des signes fonctionnels ait coïncidé avec une diminution sensible du volume de la prostate.

Tels sont les résultats actuels des essais thérapeutiques par les extraits hormonaux.

Ce qui en rend difficile l'appréciation, c'est que l'adénome de la prostate a une évolution spontanée fort irrégulière avec des périodes d'aggravation ou de rémissions capricieuses.

Deux éléments s'associent, en effet, dans le tableau de l'adénome, l'un fixe, l'autre variable, aussi bien du point de vue anatomique que du point de vue fonctionnel.

L'élément fixe, c'est l'adénome, c'est le résidu.

L'élément variable, c'est la congestion de l'adénome du col vésical ; c'est l'augmentation des signes fonctionnels et de la rétention pouvant aller jusqu'à la rétention aiguë.

Or cet élément variable est essentiellement transitoire, et le fait qu'il disparaît spontanément est bien favorable à l'illusion thérapeutique.

Un autre point à signaler, c'est la diversité des produits utilisés sans qu'il y ait cependant de divergence essentielle dans les résultats.

L'hormonothérapie provoque une amélioration de l'état général et l'atténuation ou la disparition des signes fonctionnels : les mictions s'espacent et redeviennent faciles. Résultat très important pour le malade, mais où il est difficile de faire la part de l'élément subjectif.

La rétention complète aiguë cède rapidement après établissement d'un traitement endocrinien. Ici aussi le résultat obtenu est toujours discutable puisque l'évolution normale est la guérison par simples sondages en un temps variable que rien ne permet de prévoir. Mais la rétention aiguë est un accident particulièrement désagréable et inquiétant pour le malade, et il n'est pas sans intérêt d'abréger sa durée, ce qui semble avoir été le cas dans plusieurs observations.

De plus, la plupart des malades sortent de leur crise de rétention aiguë sans résidu ; en aurait-il été de même si l'on s'était contenté de traitement classique ?

La rétention chronique incomplète, le résidu a disparu dans un certain nombre de cas. C'est là un résultat indiscutable.

Les observations de rétention chronique complète sont trop rares, trop imprécises pour que nous puissions juger.

Quant au volume de la prostate, il n'est pas modifié dans la majorité des cas.

Comment conclure ?

L'origine endocrine de l'adénome prostatique est possible, peut-être même probable, mais elle n'est pas démontrée.

Le traitement hormonal de l'hypertrophie prostatique est sans danger ; Guy Laroche et ses collaborateurs l'ont prouvé.

Le traitement hormonal a une action sur les signes fonctionnels (pollakiurie, dysurie) de l'adénome prostatique et sur l'état général des malades.

Le traitement hormonal semble abréger la durée de la crise de rétention aiguë.

Le traitement hormonal a-t-il une action sur la rétention chronique complète ou incomplète ?

Quelques belles observations prouvent que cette action est possible, mais elles sont encore trop peu nombreuses pour que nous puissions répondre avec certitude.

Le traitement hormonal a-t-il une action préventive ? Rien ne permet de l'affirmer.

Mais il ne faut pas oublier que cette thérapeutique est très récente. Pour en apprécier définitivement la valeur, de nouveaux faits, des observations complètes (plus que des statistiques globales), l'épreuve du temps sont nécessaires (R. Dossot, *Presse méd.*, 7 juillet 1937).

Le Gérant : Georges J.-B. BAILLIÈRE. 7640-37. — Imprimerie Crété. Corbeil.

UN NOUVEAU SIGNE D'APPENDICITE

LA CONTRACTURE DES ADDUCTEURS DU COTÉ DROIT

PAR

Charles RICHET et Henry NETTER

De tous les signes physiques d'appendicite, le meilleur paraît être la contracture. Suivant les cas, elle siège uniquement ou elle est maxima dans la fosse iliaque droite, dans l'espace lombo-iliaque, au-dessus de l'arcade crurale, sous le foie, parfois à gauche, parfois généralisée. Parfois c'est le psoas qui est contracté. « C'est l'étendue, la vivacité, la rigidité de la contracture qui disent, en général, l'étendue, la vitesse, la virulence de l'infection appendiculaire », a écrit Mondor.

Mais, quel que soit le siège de l'appendicite ou son intensité, il existe fréquemment une contracture assez particulière sur laquelle nous désirons attirer l'attention des cliniciens : c'est la contracture des adducteurs de la cuisse droite. Nous ne l'avons pas vue signalée dans les classiques. Si elle l'a été, il ne semble pas qu'elle soit connue, car l'un de nous l'a montrée à un assez grand nombre de ses collègues chirurgiens qui l'ignoraient. Cette contracture est facile à mettre en évidence : le malade est mis en décubitus dorsal, bouche ouverte, cuisses demi-fléchies, talons sur le plan du lit, genoux au contact l'un de l'autre ; le relâchement musculaire doit être complet. Plaçant une main ou mieux un doigt sur le rebord interne de chaque genou, on exerce sur chacun d'eux une pression dirigée de dedans en dehors, tendant à écarter les genoux l'un de l'autre, à les rabattre par leur face externe sur le plan du lit, comme si l'on recherchait la limitation de l'abduction dans une coxalgie au début. Il faut procéder *avec légèreté*, sans à-coups, en exerçant une poussée douce, constante et égale de chaque côté. Cette manœuvre n'est pas douloureuse. Il nous est arrivé de constater une contracture intense des adducteurs de la cuisse droite, le membre restant dans un plan presque vertical, tandis que le genou gauche était facilement rabattu en dehors. De tels cas sont exceptionnels. Presque toujours c'est une contracture légère, une simple hypertonie, l'abduction étant moins marquée à droite qu'à gauche ; c'est en même temps la sensation d'une résistance opposée à l'abduction du membre, sensation musculaire qu'on apprécie plus exactement en répétant une ou deux fois la manœuvre qui, et nous y insistons, doit être pratiquée avec la plus grande douceur. La manœuvre pratiquée brutalement donne toujours un résultat négatif.

Depuis une dizaine d'années, l'un de nous recherche systématiquement ce signe dans les syndromes douloureux de la fosse iliaque droite, et nos observations, tant en ville qu'à l'hôpital Beaujon, portent sur une cinquantaine de sujets atteints d'appendicite aiguë ou chronique. Ce signe existe dans 40 p. 100 environ des cas, soit à peu près une fois chez trois appendiculaires ; il existe avec une égale fréquence chez l'enfant et chez l'adulte.

L'hypertonie des adducteurs de la cuisse droite est très fréquente dans les formes aiguës habituelles de l'appendicite. Elle coexiste ou non avec la contracture de la fosse iliaque, et son intensité n'est fonction ni de l'importance de la contracture pariétale, ni de la gravité de l'appendicite.

Nous n'avons pas trouvé de contracture des adducteurs dans les quelques formes toxiques ou gangreneuses que nous avons vues. En revanche, nous l'avons constatée dans un cas d'abcès appendiculaire vu tardivement. Insistons sur sa fréquence dans l'appendicite chronique banale.

Nous avons tenu à vérifier, en assistant à de nombreuses interventions, si la contracture des adducteurs pouvait être fonction de la position anatomique de l'appendice, si variable d'un sujet à l'autre. Il ne semble pas y avoir de corrélations précises. Cependant, le signe n'a pas été retrouvé dans les formes rétro-cæcales ou sous-hépatiques. Par contre, il existe fréquemment quand l'appendice est à sa place normale, dans l'angle iléo-cæcal ; que l'appendice soit libre ou accolé à l'iléon, au bord interne du cæcum, que son méso soit long ou court, qu'il y ait ou non formation de péritonite plastique, il se retrouve également dans les formes pelviennes : soit cæcum ptosé, soit appendice long plongeant dans le petit bassin.

La valeur du signe que nous déerivons tient autant à sa fréquenee dans l'appendieite qu'à sa réelle valeur séméiologique. Car nous ne l'avons pas rencontré dans d'autres affeetions abdominales. Sans doute est-ce un signe banal de la eoxalgie ; mais ee diagnostie ne se pose guère avee l'appendieite, mises à part ees rares formes pseudo-coxalgiques signalées par Enriquez, Gutmann, Baumgartner, Rieard et Stern : Dans ces eas, l'extension de la euisse est alors limitée par la eontraeture du psoas, tandis que l'abduetion n'est pas limitée. Et, en effet, le symptôme que nous signalons n'est pas une impossibilité à l'abduction complètc, e'est une simple hypertonie museulaire qu'on extériorise par une manœuvre très douee ; en insistant, en appliquant une foree plus considérable, on a l'impression que la hanehe est libre. Nous avons recherehé systématiquement le signe des adducteurs dans les affections abdominales droites, eolites infeetieuses, troubles fonctionnels, coliques, typhloeolites, typhlatouies, périeolites, dans les choléeystites, dans les affeetions gastriques, nous ne l'avons jamais trouvé. Nous n'avons eu l'oeeasion de le rechereher ni dans la tuberculose iléocæeale, ni dans le eaneer eolique. Dans la salpingite, dont le diagnostic avec l'appendieite est souvent si délieat, il n'existe habituellement pas : nous l'avons cependant eonstaté une fois sans qu'il parût d'ailleurs y avoir eoexistenee d'appendicite.

Comment expliquer ee signe ? L'innervation motriee des addueteurs se fait par le nerf obturateur, et très accessoirement par des filets nerveux du erural et du sciatique. Or l'appendieite, par sa face postérieure, cst en rapport uniquement avec lc fémoro-eutané et le crural, et encore par l'intermédiaire du *fascia iliaca* ; le génito-erural et l'obturateur sont plus en dedans, sans rapport avec lui, du moins dans la plupart des eas.

D'autre part, le signe des addueteurs n'a jamais, dans nos observations, eoexisté avee une névralgie obturatrice d'ailleurs rare dans l'appendieite. Peut-on eomparer ee signe des addueteurs à la névralgie sciatique-appendieulaire déerite par Guillain, Sieard, etc.? Cela ne paraît pas probable, car eelle-ci est due semble-t-il, à des adhérences avec les racines du plexus saeré. Il n'y a pas, d'autre part, de rapport anatomique entre l'appendice et le sympathique lombaire, qui tient en partie sous sa dépendanee, eomme l'ont montré les expérienees de Foix et Bergeret, la tonieité museulaire des membres inférieurs. Au total, les rapports anatomiques de l'appendiee ne fournissent aueun argument valable pour admettrc une irritation direete d'un des nerfs des addueteurs. On doit done, eroyons-nous, envisager un méeanisme réflexe. On sait, en effet, que l'existenee du point de Mae Burney est indépendante de la position de l'appendiee, et qu'on l'a même eonstatée dans des appendieites anatomiquement gauches. Langley explique ee fait par une douleur rapportée, les filets sensitifs de l'appendice aboutissant à la moelle au point d'origine du onzième nerf intereostal qui innerve la paroi antérieure de l'abdomen dans la zone de Mae Burney. Peut-être est-ce par un méeanisme semblable, par contracture réflexe, qu'on peut expliquer l'hypertonie des addueteurs dans l'appendieite ?

Peu importe d'ailleurs la pathogénie, le fait importe seul. Or, nous voyons que le signe est assez fréquent et qu'il n'existe qu'exeeptionnellement dans les affections autres que l'appendieite (à part la eoxalgie). Il a done une réelle valeur séméiologique et, dans des eas douteux, il nous a souvent permis de pencher en faveur de l'appendicitc ; la sanetion opératoire nous a, à ehaque fois, donné raison. Ce signe, si faeile à constater, mérite donc d'être reeherché systématiquement dans les syndromes douloureux de la fosse iliaque droite.

LES ASPECTS CARDIAQUES DES ENDOCARDITES MALIGNES PROLONGÉES (1)

PAR MM.

D. OLMER et A.-X. JOUVE
(Marseille).

Pendant longtemps, on a considéré que l'exploration cardiaque demeurait négative au cours des endocardites malignes prolongées. Sans doute on recounaissait le rôle essentiel joué par l'infection des valvules : mais cette infection, ne se traduisant que par des végétations lentement bourgeonnantes, assez fermes, peu susceptibles de s'effriter ou de modifier de façon sensible la disposition des orifices cardiaques, paraissait incapable de transformer les signes stéthoscopiques antérieurement perçus ou de produire des troubles graves du fonctionnement du cœur. Par ailleurs myocarde et péricarde seraient peu touchés. Ainsi a-t-on pu dire que « le cœur assiste impassible au drame dont il est le théâtre ».

Nous insisterons plus loin sur les réserves que justifient ces conceptions anatomo-pathologiques. Sur le plan clinique, confirmant les faits recueillis par Laubry, par Marchal et Jaubert, les recherches que nous avons entreprises nous ont conduits à reviser le dogme de cette impassibilité cardiaque. Sans doute, l'insuffisance cardiaque, le remaniement des signes orificiels sont moins fréquents dans l'endocardite maligne prolongée que dans l'endocardite du type Senhouse Kirkes. Cependant, dans un pourcentage de cas assez élevé, l'évolution permet d'observer des symptômes de défaillance myocardique et des modifications stéthacoustiques d'importance et de signification très variées.

Dans une communication antérieure (*Soc. de médecine de Marseille*, 27 mai 1936), puis dans la récente monographie de l'un de nous (A.-X. Jouve, *Les Endocardites malignes prolongées*, Masson, 1936), nous avons eu déjà l'occasion d'attirer l'attention sur ces faits. Nous ne croyons pas inutile de présenter ici une synthèse de nos recherches.

Elles ont trait à 40 observations d'endocardite maligne prolongée, qui ont été soumises, dans la mesure du possible, au *double critère, anatomique et bactériologique*, dont nous avons précisé les caractères.

Le critère anatomique est représenté par la coexistence de trois séries de déterminations : des lésions corrélatives cardio-vasculo-sanguines, réalisant une véritable maladie de l'appareil cardio-vasculaire dans son ensemble — une hyperplasie importante du système réticulo-endothélial — des lésions de nécrose parcellaire, non constantes, mais souvent relevées au niveau de l'endocarde, de l'endothélium vasculaire, du reiu, du foie.

Le critère bactériologique est fourni par les hémocultures, permettant d'isoler un germe appartenant au groupe des strepto-entérocoques ; ce germe est susceptible de réaliser, chez l'animal, une maladie expérimentale que nous avons décrite ailleurs.

I. *La fixité des signes d'auscultation. Sa valeur.* — Sans doute, dans bien des cas, l'exploration quotidienne du cœur révèle une déconcertante monotonie des signes d'auscultation : les souffles attribués à la cardiopathie antérieure ne subissent pas de modificatiou importante. Mais, à côté de ce schéma stéthacoustique fréquent, de nombreuses variantes sont possibles.

1° Anomalies de timbre et de localisation. — Debré insiste sur un symptôme consistant en « un double bruit perçu à l'oreille, accompagné d'une sensation tactile de frémissement » que l'on confond généralement avec un frottement péricardique. Ce bruit et cette sensation tactile seraient déterminés par le passage du flot sanguin sur les végétations de l'endocarde.

Nous avons également été frappés par le caractère souvent singulier des signes d'auscultation. C'est, d'une part, le timbre indéfinissable en certaius cas des bruits du cœur. A l'auscultation d'un sujet ancien rhumatisant et se présentant pour un épisode fébrile, il n'est pas rare de constater que le souffle d'insuffisance mitrale ou le souffle diastolique d'insuffisance aortique acceptent malaisément une des

(1) Aux termes « Endocardite à marche lente », « Maladie de Jaccoud-Osler », nous préférons les termes « Endocardite maligne prolongée » ou « Syndrome de Libman-Osler », qui n'excluent aucun des multiples aspects de ces septicémies endocarditiques. On trouvera la bibliographie personnelle dans un mémoire paru dans le *Marseille médical*, 74e année, n° 7 à 11, mars-avril 1937 (André-X. Jouve : Aspects cliniques et diagnostic des endocardites malignes prolongées).

étiquettes traditionnelles. Il ne s'agit pas d'un bruit de lime, de râpe, de scie, de jet de vapeur, d'un piaulement, pas davantage d'un bruit de souffle doux, filé, aspiratif ; et cependant l'on ne saurait dire que le timbre est voilé ou éteint. Il semble plutôt que le souffle antérieur ait adopté un caractère rugueux, soit décomposé par une série de vibrations qui feraient plutôt songer à un roulement singulièrement intense.

En présence de ces bruits du cœur qui ne ressemblent à rien de classique, l'on doit toujours songer, croyons-nous, à la possibilité d'une greffe infectieuse secondaire. Il n'est d'ailleurs pas exceptionnel, dans de tels cas, de noter, par une exploration quotidienne attentive, que d'un jour à l'autre ces bruits ne se ressemblent plus tout à fait. Cette constatation confirme les présomptions nées du caractère atypique des bruits du cœur.

Sans doute l'on ne saurait, dans ces cas, parler de variabilité des signes stéthacoustiques. Cette variabilité existe, nous le dirons dans un instant, mais elle a trait à des faits assez rares alors que nous avons ici en vue l'aspect habituel de la maladie. Il s'agit de modifications légères, de simples nuances, mais évidentes à une observation attentive ; il ne sera jamais inutile d'en faire état dans la discussion du diagnostic, lorsqu'elles apparaissent sans un fléchissement fonctionnel du myocarde qui puisse les expliquer.

Les processus endocarditiques rendent compte également de certains souffles tout à fait anormaux, que l'on ne sait interpréter, en l'absence de toute possibilité de cardiopathie congénitale. L'apparition d'un souffle présentant des caractères qui ne sont pas ceux des souffles orificiels valvulaires doit toujours faire songer à la possibilité d'un processus d'endocardite ulcéro-végétante. C'est une notion qui est classique dans le cadre de la maladie de Senhouse Kirkes. Nous avons rapporté, avec V. Audibert, M. Mosinger et Giraud Costa, une observation qui prouve qu'elle a également sa place au chapitre des endocardites malignes prolongées.

2° Variabilité des signes stéthoscopiques. — Tous les degrés peuvent être décrits, depuis la fixité classique des bruits de souffle au cours de la maladie d'Osler, jusqu'au remaniement quotidien des lésions, que l'on attribue en général au type Senhouse Kirkes.

Ce remaniement des signes d'auscultation est cependant assez rare. Le plus souvent, les modifications sont discrètes, lentes à évoluer. Elles intéressent surtout le timbre et l'intensité des bruits de souffle. Seul, un examen quotidien systématique permet d'en apprécier la progression. Mais cette progression peut être poursuivie assez longtemps pour que la physionomie de l'affection cardiaque soit entièrement transformée.

Ainsi est-on conduit à envisager les trois modalités suivantes :

a. La *transformation lente* des caractères du souffle cardiaque. Elle peut modifier notablement l'aspect d'une cardiopathie que l'on s'habituait à considérer comme définitif. C'est ainsi qu'un souffle mitral peut acquérir un timbre musical jusque-là jamais observé, ou s'adjoindre une séméiologie de rétrécissement mitral.

b. Parfois, la transformation est plus importante, et l'on assiste à l'*apparition de bruits nouveaux*, traduisant l'atteinte d'une valvule dont rien n'avait encore permis de supposer l'infection.

Cette invasion progressive peut être assez importante pour transformer la physionomie clinique du processus.

Nous avons eu l'occasion de recueillir, avec Raybaud et Farnarier, l'observation d'une endocardite de type oslérien greffée sur une aortite syphilitique. En cours d'évolution, le double souffle de la base s'atténua, un rythme mitral apparut, si bien que quelques mois plus tard le malade offrait l'aspect clinique d'un sujet atteint d'une lésion mitrale.

c. Les *modifications stéthoscopiques quotidiennes*, rares sans doute, sont cependant possibles.

Cette variabilité constante du souffle cardiaque existait au cours d'une endocardite du type Osler, absolument classique par ailleurs. L'auscultation révélait un souffle systolique variable d'un jour à l'autre, tantôt intense, parfois à peine audible ; s'entendant certains jours dans toute l'aire précordiale, localisé en d'autres moments à la région apexienne.

Rapprochons de cette observation celle d'un journalier de quarante-huit ans, qui succomba à un processus d'endocardite subaiguë greffée sur une sigmoïdite aortique. Le double

souffle de la base constaté à son entrée dans le service se modifiait chaque jour. Tantôt le souffle systolique s'intensifiait, prenait un timbre piaulant, tantôt ce piaulement s'entendait au maximum au niveau de la région sus-apexienne. Le souffle diastolique disparaissait certains jours, pour reparaître le lendemain.

3° Apparition de bruits orificiels. — Nous avons eu l'occasion d'assister à la naissance des signes stéthoscopiques, au cours d'une endocardite maligne subaiguë en apparence primitive.

A l'entrée de la malade à l'hôpital, l'examen de l'appareil cardio-vasculaire est absolument négatif. Mais, au bout d'une dizaine de jours, on note l'apparition d'un souffle apexien, d'abord doux et mérosystolique, bientôt rude, en jet de vapeur, se propageant dans l'aisselle, occupant toute la systole. Le timbre de ce souffle devint même piaulant à la fin de l'évolution.

Que l'on considère ce fait clinique comme un exemple d'endocardite maligne primitive ou comme un processus d'endocardite secondaire, greffé sur une lésion mitrale inaudible, il est intéressant de souligner qu'en certaines circonstances les souffles de l'endocardite maligne prolongée peuvent naître sous l'oreillette et survenir sur un cœur qui avait paru jusqu'alors indemne de toute lésion. Des cas de cet ordre sont rapportés par Edwin Baummann, O. Weil.

4° Apparition de frottement péricardique. — Après Lazianu, Pavel et Mme Mavromati, Calugareanu, Achard, Laubry, Clawson et Bell, nous avons eu l'occasion de constater à deux reprises, au cours d'autopsies d'endocardite maligne à marche lente, l'existence de péricardite fibrineuse. Dans un cas, le diagnostic avait pu être porté, quelques jours avant le décès, grâce à l'apparition de frottements péricardiques sus-apexiens.

5° La défaillance du myocarde, sur laquelle nous allons insister, peut enfin rendre compte de l'apparition d'un rythme de galop ou d'un souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle.

II. ***Les signes d'insuffisance cardiaque.*** — Dans un tiers des cas environ, nous avons constaté l'apparition de signes traduisant la défaillance fonctionnelle du cœur.

Ces symptômes se présentent dans trois circonstances :

1° Il s'agit de symptômes fonctionnels isolés, traduisant une atteinte discrète du muscle cardiaque ;

2° En cours d'évolution, un tableau d'asystolie plus ou moins achevé se développe aux côtés du processus septicémique : c'est alors sous forme d'asystolie terminale, que nous avons rencontrée assez souvent pour l'intégrer dans la description des formes types de l'endocardite maligne prolongée ;

3° Le malade, en certains cas, se présente plus comme un cardiaque que comme un infecté ; il s'agit de formes cardiaques du syndrome. Trois observations personnelles nous garantissent la possibilité de tels aspects cliniques.

1° Les signes fonctionnels : Dyspnée, palpitations, douleurs précordiales peuvent s'observer isolément.

La *dyspnée* est souvent un phénomène précoce : il s'agit de dyspnée d'effort, en général modérée, gênante cependant par sa ténacité. Elle peut être le premier symptôme qui retient l'attention du malade. Chez un sujet amaigri, fébrile, asthénique, l'existence de cette dyspnée fait rattacher le processus infectieux à la tuberculose pulmonaire.

Plus tardives en général, les *palpitations* appartiennent à la période d'état.

Elles constituent, pour le sujet immobilisé au lit depuis un temps variable, un malaise nouveau, qui cède rarement à la thérapeutique usuelle.

Les *manifestations douloureuses* sont exceptionnelles. Il s'agit alors d'algies précordiales, de caractère pseudo-angineux. Nous avons noté dans un cas l'apparition d'un état syncopal suivi d'une sensation d'angoisse particulièrement vive, lipothymies répétées, vomissements bilieux, refroidissement des extrémités. Ces incidents sont sans doute en relation avec une perforation de la cloison septale du cœur par le processus endocarditique, perforation que l'autopsie nous a révélée quinze jours plus tard.

2° Insuffisance cardiaque terminale. — Si ces divers symptômes fonctionnels peuvent naître isolément, il n'est pas rare, au cours des dernières poussées fébriles, de les voir se grouper, s'intégrer dans un tableau de stase circulatoire partielle ou généralisée, pour réaliser le tableau, plusieurs fois observé par nous, de l'*insuffisance cardiaque terminale*.

Il ne s'agit pas, notons-le, de manifestations préagoniques, mais d'une défaillance fonctionnelle provoquée par une poussée évolutive particulièrement sévère.

La plupart des observations publiées dans la littérature comme manifestation de défaillance cardiaque au cours des endocardites malignes prolongées ont trait à ce type clinique. Nous avons eu l'occasion de rapporter de nombreux faits personnels.

Si nous essayons de résumer nos constatations, l'insuffisance cardiaque terminale survient le plus souvent chez des sujets porteurs d'une *cardiopathie antérieure*, plus ou moins bien tolérée. La *localisation aortique des lésions*, comme l'ont bien montré Marchal et Jaubert, le *caractère subaigu du processus évolutif* constituent des éléments favorables à son apparition. Toutefois, ces facteurs ne sont pas constants, et l'asystolie peut survenir chez des sujets porteurs d'insuffisance mitrale ancienne ou même indemnes apparemment de toute cardiopathie antérieure.

La modalité clinique le plus souvent observée est celle d'une cardioplégie totale : chute de la tension artérielle, rythme de galop, ou souffle d'insuffisance valvulaire fonctionnelle, dyspnée, encombrement des bases pulmonaires, hépatomégalie douloureuse, œdème des membres inférieurs, enfin anasarque généralisée représentent les éléments diversement combinés de cette défaillance du cœur. Mais nous avons également eu l'occasion d'observer, dans ces circonstances, des troubles du rythme, le tableau de l'insuffisance ventriculaire gauche, un syndrome de Bernheim.

3°. LES FORMES CARDIAQUES DE L'ENDOCARDITE MALIGNE PROLONGÉE. — Cette circonstance connaît trois modalités.

1° *Les formes d'emblée cardioplégiques.* — Ces formes sont réalisées lorsque la septicémie survient alors que l'insuffisance cardiaque est déjà amorcée par la cardiopathie préexistante. Chez un sujet atteint d'une cardiopathie ancienne s'installe, à la suite d'un épisode infectieux d'apparence banale, un ensemble de manifestations qui annoncent la faillite d'une compensation : palpitations, dyspnée, œdèmes des membres inférieurs, infarctus viscéraux. Ces manifestations augmentent à l'occasion de poussées infectieuses inexpliquées. Peu à peu, le syndrome cardio-vasculaire se précise, le syndrome infectieux lève le masque : il s'agit bien d'une endocardite maligne prolongée, diagnostic que confirme l'examen anatomique. L'évolution de l'insuffisance cardiaque et de la septicémie sont parallèles et plus ou moins confondues.

Une de nos malades avait présenté, à l'âge de douze ans, une première poussée de rhumatisme articulaire aigu, qui avait cessé par le traitement salicylé. A l'âge de trente-sept ans, nouvelle poussée articulaire fébrile. A la suite de cet épisode, l'état général demeure mauvais ; fièvre irrégulière, perte d'appétit, asthénie, palpitations de cœur, dyspnée d'effort et de décubitus, œdème des membres inférieurs. Un an plus tard, hémiplégie qui a laissé comme séquelle une asymétrie faciale. Cet état persiste trois ans, marque par des phases d'amélioration provisoire. A l'occasion d'une poussée plus sérieuse, la malade entre à l'hôpital.

Il s'agit d'une femme pâle, amaigrie, subictérique. Le pouls est rapide, irrégulier. Souffle systolique de la pointe, rude, propagé dans l'aisselle et dans le dos. Double souffle à la base. Gros foie douloureux, avec reflux hépato-jugulaire, rate largement percutable, œdème blanc et mou des membres inférieurs. Encombrement des bases pulmonaires, oligurie, taches purpuriques sur les membres.

Les jours suivants, la température s'élève : la fièvre procède par grandes oscillations entre 38° et 40°. Le tableau infectieux s'aggrave, il est dominé par les signes de dyscrasie sanguine : ecchymoses, épistaxis, hémorragies gingivales. Simultanément, le syndrome d'insuffisance cardiaque périphérique s'accuse : la diurèse se réduit, les œdèmes augmentent, s'accompagnent d'ascite, d'épanchements pleuraux ; la stase hépatique devient considérable.

L'autopsie devait montrer une sténose mitrale serrée, avec dilatation considérable de l'oreillette gauche, qui est encombrée de caillots cruoriques et fibrino-cruoriques. De très nombreuses végétations cernent l'orifice mitral sténosé d'une véritable collerette de masses bourgeonnantes plus ou moins volumineuses. Il existe également, au niveau des valvules sigmoïdes aortiques, de très nombreuses végétations qui bouleversent la configuration normale de l'orifice.

Dans cette forme, le processus infectieux survient chez un malade qui est déjà en imminence d'hyposystolie. D'emblée, les troubles fonctionnels du cœur prennent un caractère de gravité qui les met au premier plan de la scène clinique. Cependant, l'importance de la réaction thermique et de la splénomégalie, l'existence des manifestations périphériques habituelles, la possibilité d'obtenir des hémocultures positives, une monocytose importante (16 p. 100 dans le cas rapporté) indiquent le véritable sens de cette décompensation car-

diaque et permettent de reconnaître à la maladie de Libman-Osler la place à laquelle elle a droit dans la genèse des accidents constatés.

2° *Les formes asystoliques.* — Parfois, les signes d'insuffisance cardiaque peuvent être si intenses qu'ils dominent la scène clinique et masquent plus ou moins complètement le processus infectieux.

L'évolution est celle d'une asystolie fébrile irréductible. S'il existe un tableau infectieux suffisamment net, le diagnostic d'endocardite maligne subaiguë peut être porté assez tôt.

Un jeune homme de vingt ans, sans antécédents cardiaques ni articulaires, présente une fièvre persistante, des palpitations, de la dyspnée d'effort, avec toux légère et raucité de la voix. Il est considéré d'abord comme un tuberculeux, mais tous les examens, en ce sens, demeurent négatifs. Au bout de quelques mois, la dyspnée s'accentue, elle se produit aussi bien la nuit que le jour, troublant le sommeil. Les palpitations sont fréquentes et violentes. Des douleurs précordiales mal définies, comparées à des contusions rétro-sternales, font leur apparition. Le malade demande son hospitalisation pour une douleur violente de la face antérieure de la cuisse droite, coïncidant avec une aggravation de tous ces symptômes.

Il existe à l'examen un syndrome de Corrigan des plus classique. Le ventricule gauche est considérablement augmenté de volume.

L'évolution se fait de façon inexorable vers la mort par asystolie progressive irréductible. Les signes cardiaques se modifient. Il apparaît d'abord un rythme de galop transitoire, puis un souffle systolique de la pointe, d'abord léger, qui s'intensifie, se propage à l'aisselle, prend un timbre piaulant, s'accompagne de frémissement cataire. Les crises dyspnéiques se répètent, elles augmentent d'intensité à chaque poussée fébrile. Cette insuffisance cardiaque progressive se déroule dans un cortège de manifestations infectieuses : température élevée, oscillant par poussées, splénomégalie présentant des phases d'accroissement et de réduction, taches purpuriques et placards érythémateux de la paume des mains. Le décès survint au neuvième mois de l'évolution.

Malgré l'importance et la précocité des manifestations asystoliques, le diagnostic d'endocardite subaiguë maligne avait pu être porté assez tôt, grâce à l'existence d'un tableau infectieux caractéristique.

Mais, parfois, ce diagnostic est une découverte d'autopsie.

Rappelons l'observation d'un malade, présentée avec M. François au Comité médical des Bouches-du-Rhône.

Un sujet de quarante-huit ans, syphilitique, éthylique, paludéen, était traité pour une asystolie irréductible de nature indéterminée. Le début de ces troubles remontait à quelques mois : fatigabilité anormale, perte de l'appétit, frilosité, avaient ouvert la scène clinique. Bientôt était survenue une dyspnée intense, permanente, mais exagérée par les efforts, telle que le malade ne pouvait suspendre sa respiration sans provoquer une crise de suffocation violente. On notait l'existence d'un double souffle de la base, d'ailleurs variable d'un jour à l'autre. La fièvre oscillait de façon très irrégulière entre 38° et 39°. La rate était percutable et palpable.

Aucun traitement ne put diminuer le caractère dramatique de cette dyspnée, et le malade succomba à une crise particulièrement intense d'insuffisance cardiaque.

Ces faits s'expliquaient cependant par les constatations que nous avons pu faire en examinant le cœur. L'augmentation considérable du ventricule gauche s'imposait d'abord à l'attention. La grande valve de la mitrale était indurée. Mais le maximum des lésions siégeait à l'orifice aortique. L'aorte était élargie, cartonnée, et sur les valvules sigmoïdes sclérosées se voyaient plusieurs végétations, petites, dures, disposées en forme de crête de coq, qui déchiquetaient le bord libre de ces valvules.

Ces formes asystoliques s'observent toujours au cours d'évolution de type subaigu. Il s'agit, dans nos cas, soit d'endocardite en apparence primitive, soit d'un processus infectieux greffé sur une lésion syphilitique. L'orifice atteint au maximum est l'orifice aortique, et la décompensation cardiaque a le type d'une insuffisance ventriculaire gauche. Notons enfin que le terme : « forme cardiaque du syndrome de Libman-Osler » se justifie d'autant mieux que la variabilité des signes orificiels contribue à enrichir la symptomatologie cardiaque de ces formes d'endocardite maligne.

3° *Les formes à type de défaillance cardiaque aiguë.* — Il s'agit en général d'une endocardite évoluant à bas bruit depuis plusieurs mois déjà : à l'occasion d'une poussée infectieuse terminale, apparaissent simultanément un tableau de septicémie grave et des symptômes de défaillance aiguë du cœur. L'allure générale est celle d'une endocardite aiguë, de type Senhouse Kirkes, mais les anamnestiques et l'examen anatomique permettent d'interpréter ces faits comme des formes « raccourcies » du syndrome de Libman-Osler.

III. *Considérations générales.* — Est-il possible de dégager, de cette étude analytique, la physionomie générale du comportement cardiaque au cours des endocardites malignes prolongées ?

Contrairement à des données longtemps

classiques, la variabilité des signes stéthacoustiques, la défaillance cardiaque figurent assez souvent dans nos observations.

Les anomalies d'ordre stéthacoustique s'observent dans 35 p. 100 des cas. Le plus souvent, il s'agit de manifestations assez discrètes et qui ne ressemblent en rien aux variations bruyantes et soudaines de l'endocardite maligne aiguë : le changement de timbre d'un souffle, les modifications de son intensité constituent les éventualités les plus fréquentes. Il n'est pas exceptionnel, cependant, d'observer des transformations auxquelles les descriptions classiques ne nous ont pas préparés. Il s'agit alors, en général, d'une transformation lente des caractères des souffles cardiaques ; elle procède de façon insensible, mais avec une continuité suffisante pour changer profondément l'aspect d'une cardiopathie que l'on s'habituait à considérer comme définitif. Sous sa forme la plus achevée, l'infection peut progresser si bien qu'elle modifie du tout au tout la physionomie clinique du processus en déplaçant le siège des lésions les plus importantes. A côté de ces lentes modifications existent des variations, exceptionnelles, qui impliquent, comme dans les endocardites malignes aiguës, un remaniement presque quotidien. Il est possible, enfin, d'assister à la naissance des signes stéthoscopiques, si l'on a l'occasion de suivre durant toute leur évolution des cas d'endocardite maligne primitive.

La fréquence des signes de défaillance cardiaque est comparable à celles des anomalies d'ordre stéthacoustique : ils s'observent également dans un tiers des cas, et présentent une importance et un intérêt très variables. Le plus souvent, ils annoncent le crépuscule de la maladie. Ils peuvent cependant marquer les diverses étapes de son évolution, comme signes fonctionnels épisodiques, et parfois même sous une apparence telle que de véritables formes cardiaques de l'endocardite maligne prolongée se trouvent réalisées.

Il n'est pas inutile de souligner que l'étude anatomo-pathologique et expérimentale des endocardites, poursuivie dans le laboratoire du professeur Cornil, nous permet de comprendre ces divers aspects cliniques.

Et, tout d'abord, l'insuffisance cardiaque. La conception, longtemps admise, de l'endocardite maligne prolongée, maladie infectieuse sans décompensation cardiaque, s'appuyait sur l'intégrité anatomique du myocarde. Nous avons cependant pu mettre en évidence, aussi bien en pathologie humaine que dans nos recherches expérimentales, des *lésions de myocardite parenchymateuse et interstitielle, et des réactions d'artério-capillarite oblitérante en plein myocarde*, qui suffisent à justifier les défaillances fonctionnelles que nous avons signalées.

D'autre part, *le processus infectieux est susceptible de remanier de façon notable la disposition valvulaire* créée par l'atteinte antérieure rhumatismale ou syphilitique. Les bourgeons peuvent combler plus ou moins l'orifice valvulaire et associer ainsi un rétrécissement souvent appréciable à l'insuffisance mitrale et surtout aortique. Parfois, des coulées végétantes, nées de sigmoïdes aortiques, infiltrent la grande valve sousjacente, véritable mitralisation infectieuse qui bouleverse profondément la physionomie de la lésion cardiaque.

Enfin, ayant pu sacrifier des animaux aux différents stades évolutifs de l'endocardite expérimentale, nous avons été frappés des mutations que réalisent les premiers stades : l'œdème valvulaire, puis les formations fibrineuses flottant dans les cavités cardiaques, enfin les bourgeons en voie de constitution. Si l'on a quelque peine à admettre la variabilité des signes stéthacoustiques en considérant les pièces de valvulite végétante, définitivement organisées, que présente la table d'autopsie, *cette variabilité paraît au contraire l'expression obligée de la lésion cardiaque, lorsque l'on a sous les yeux les formations éphémères à peine ébauchées et annonçant déjà une figure différente, qui marquent les premières étapes du processus.*

Nous nous croyons donc autorisés à conclure de cette étude que, si bien souvent la physionomie cardiaque est peu modifiée au cours des endocardites malignes prolongées, il serait cependant inexact de considérer comme un dogme une « impassibilité du cœur » que les faits cliniques, anatomiques et expérimentaux ne permettent pas de justifier.

PLUSIEURS CAS D'ANÉMIE OBSERVÉS AU COURS D'UN TRAITEMENT BARBITURIQUE DE LONGUE DURÉE CHEZ DES ÉPILEPTIQUES

PAR

G. MAILLARD et Mlle JAMMET

Ayant constaté, chez deux épileptiques traités depuis longtemps par les barbituriques, l'apparition d'une anémie importante survenue sans cause apparente, nous avons examiné le sang d'un certain nombre de malades soumis, depuis plusieurs années, à des doses élevées de phényl-éthyl-malonylurée ou de phényl-méthyl malonylurée.

Cette étude, qui a porté sur les 15 cas d'épilepsie rapportés ci-dessous, nous a permis de constater, chez 8 d'entre eux, une diminution plus ou moins importante du nombre de leurs globules rouges avec quelques autres particularités que nous signalons en même temps.

Dans 3 cas, le nombre des globules rouges était tombé au-dessous de 3 millions.

Ce sont d'abord les deux malades qui nous ont donné l'idée de cette recherche et chez lesquels nous avions vu s'installer, en quelques semaines, une pâleur marquée avec une asthénie rapide et profonde.

Chez le troisième malade, l'anémie, restée latente, n'a été décelée que par l'examen du sang.

Mlle Pa... avait reçu, en 1928 et 1929, pendant dix-huit mois environ, 0gr,10 de gardénal. Elle avait cessé tout traitement jusqu'en 1934, puis avait pris, d'octobre 1934 à juin 1935, 0gr,20, puis 0gr,15 de gardénal.

Le 15 juin 1935, frappés de sa pâleur et de la fatigue qu'elle accusait depuis quelques semaines, nous pratiquons un examen du sang :

Globules rouges : 2 060 000 (anisocytose).
Hémoglobine : 40 p. 100.
Globules blancs : 7 600.
Polynucléaires neutrophiles : 60 p. 100.
Monocytes : 11 p. 100.
Moyens mononucléaires : 10 p. 100.
Lymphocytes : 19 p. 100.

La malade est alors soumise au traitement de Whipple. On diminue la dose de gardénal, et l'on assiste à une amélioration rapide.

Le 22 octobre 1935, l'état général est redevenu normal et l'examen du sang donne :

Globules rouges : 4 820 000.
Hémoglobine : 90 p. 100.
Globules blancs : 10 600.
Polynucléaires neutrophiles : 62 p. 100.
Éosinophiles : 5 p. 100.
Monocytes : 5 p. 100.
Grands mononucléaires : 5 p. 100.
Moyens mononucléaires : 18 p. 100.
Lymphocytes : 5 p. 100.

Hack... a reçu, depuis 1933, 0gr,30 à 0gr,40 de gardénal, puis 0gr,40 à 0gr,90 de rutonal.

En septembre 1935, il se plaint d'une fatigue extrême. On remarque sa pâleur depuis quelques semaines, et on pratique un examen du sang.

Globules rouges : 1 580 000.
Pas d'hématies nucléées.
Forte anisocytose.
Hémoglobine : 20 p. 100.
Globules blancs : 10 600.
Polynucléaires neutrophiles : 69 p. 100
Éosinophiles : 3 p. 100.
Monocytes : 6 p. 100.
Moyens mononucléaires : 6 p. 100.
Lymphocytes : 4 p. 100.
Myélocytes neutrophiles : 7 p. 100.
Métamyélocytes : 4 p. 100.

Le malade est traité d'abord par l'ingestion de foie de veau, puis par un extrait de foie de veau. On supprime le rutonal, qui est remplacé par une faible dose de gardénal (0gr,10), et rapidement l'état général s'améliore, en même temps que le taux des globules rouges s'élève pour atteindre :

En octobre : 3 020 000.
En novembre : 3 650 000.
A la fin de décembre : 4 800 000.

Ry... prenait, depuis 1927, 0gr,35 à 0gr, 45 de gardénal ou 0gr,80 de rutonal, sans présenter aucun signe apparent d'anémie.

L'examen du sang a donné, le 24 novembre 1935, les résultats suivants :

Globules rouges : 2 900 000.
Hémoglobine : 70 p. 100.
Globules blancs : 6 000.
Polynucléaires neutrophiles : 62 p. 100.
Polynucléaires basophiles : 1 p. 100.
Polynucléaires éosinophiles : 1 p. 100.
Grands mononucléaires : 0.
Moyens mononucléaires : 7 p. 100.
Lymphocytes : 29 p. 100.

Cinq malades présentaient une anémie moins prononcée, avec un taux de globules rouges compris entre 3 et 4 millions.

Vig... a reçu, de mai 1933 à mai 1934, 0gr,20 de gardénal, et depuis mai 1934 0gr,40 à 0gr,50 de gardénal.

26 novembre 1935.
Globules rouges : 3 140 000.
Hémoglobine : 90 p. 100.
Globules blancs : 10 200.

Polynucléaires neutrophiles : 51 p. 100.
Polynucléaires éosinophiles : 3 p. 100.
Métamyélocytes : 1 p. 100.
Grands mononucléaires : 8 p. 100.
Moyens mononucléaires : 17 p. 100.
Lymphocytes : 20 p. 100.

Per... 0gr,30 à 0gr,60 de gardénal depuis 1930, le gardénal ayant été remplacé pendant quelques mois, en 1930, par 0gr,60 à 1 gramme de rutonal.
26 novembre 1935.
Globules rouges : 3 370 000.
Hémoglobine : 90 p. 100.
Globules blancs : 9 400.
Polynucléaires neutrophiles : 58 p. 100.
Polynucléaires éosinophiles : 2 p. 100.
Métamyélocytes : 1 p. 100.
Grands mononucléaires : 2 p. 100.
Moyens mononucléaires : 18 p. 100.
Lymphocytes : 19 p. 100.

Vio... 0gr,30 à 0gr,40 de gardénal depuis 1931.
3 décembre 1935.
Globules rouges : 3 540 000.
Hémoglobine : 80 p. 100.
Globules blancs : 4 600.
Polynucléaires neutrophiles : 57 p. 100.
Polynucléaires éosinophiles : 3 p. 100.
Métamyélocytes : 2 p. 100.
Grands mononucléaires : 9 p. 100.
Moyens mononucléaires : 11 p. 100.
Lymphocytes : 18 p. 100.

Mich... 0gr,40 à 0gr,60 de gardénal depuis 1931, sauf en juillet et en août 1935, période pendant laquelle il a reçu 0gr,40 à 1 gramme de rutonal.
26 novembre 1935.
Globules rouges : 3 860 000.
Hémoglobine : 90. p. 100.
Globules blancs : 7 400.
Polynucléaires neutrophiles : 70 p. 100.
Métamyélocytes : 2 p. 100.
Grands mononucléaires : 4 p. 100.
Moyens mononucléaires : 8 p. 100.
Lymphocytes : 16 p. 100.

Rau... 1 gramme à 1gr,10 de rutonal depuis plusieurs années.
3 décembre 1935.
Globules rouges : 3 885 000.
Hémoglobine : 69 p. 100.
Globules blancs : 7 600.
Polynucléaires neutrophiles : 47 p. 100.
Polynucléaires éosinophiles : 5 p. 100.
Métamyélocytes : 4 p. 100.
Grands mononucléaires : 1 p. 100.
Moyens mononucléaires : 13 p. 100.
Lymphocytes : 30 p. 100.

Dans trois autres cas, nous avons constaté une diminution légère du nombre des globules rouges.

Dur... a reçu, de février à juillet 1935, de 0gr,80 à 1gr,10 de rutonal, et depuis cette date de 0gr,30 à 0gr,50 de gardénal.
3 décembre 1935.
Globules rouges : 4 335 000.
Hémoglobine : 90 p. 100.
Globules blancs : 11 400.
Polynucléaires neutrophiles : 64 p. 100.
Métamyélocytes : 2 p. 100.
Grands mononucléaires : 4 p. 100.
Moyens mononucléaires : 16 p. 100.
Lymphocytes : 14 p. 100.

Cur... 0gr,20 à 0gr,30 de gardénal, de 1930 à 1933, et 0gr,30 à 0gr,40 depuis cette date.
10 décembre 1935.
Globules rouges : 4 460 000.
Hémoglobine : 90 p. 100.
Globules blancs : 5 900.
Polynucléaires neutrophiles : 59 p. 100.
Polynucléaires éosinophiles : 4 p. 100.
Métamyélocytes : 9 p. 100.
Grands mononucléaires : 3 p. 100.
Moyens mononucléaires : 14 p. 100.
Lymphocytes : 11 p. 100.

Mor... 0gr,40 à 0gr,50 de gardénal depuis 1927.
3 décembre 1935.
Globules rouges : 4 650 000.
Hémoglobine : 80 p. 100.
Globules blancs : 8 050.
Polynucléaires neutrophiles : 64 p. 100.
Polynucléaires éosinophiles : 1 p. 100.
Métamyélocytes : 7 p. 100.
Grands mononucléaires : 2 p. 100.
Moyens mononucléaires : 9 p. 100.
Lymphocytes : 17 p. 100.

Enfin, chez quatre autres malades, traités également depuis plusieurs années par des doses élevées, l'examen du sang a donné des chiffres normaux.

En... 0gr,35 à 0gr,60 de rutonal depuis 1932.

Ma... 0gr,30 à 0gr,60 de gardénal, de 1928 à 1932, et 1 gramme à 1gr,20 de rutonal depuis 1932.

Ver... 0gr,40 à 0gr,60 de gardénal depuis 1933.

Gri... 1 gramme à 1gr,20 de rutonal, de 1926 à 1934, et 0gr,50 à 0gr,60 de gardénal depuis 1934.

Ces quelques observations montrent l'existence, relativement assez fréquente, chez des épileptiques soumis à un traitement barbiturique intense et prolongé, de syndromes anémiques le plus souvent latents et découverts seulement par un examen systématique du

sang, parfois plus sérieux, mais cédant rapidement à la diminution des doses, jointe à la méthode de Whipple.

Les caractères de ces anémies demanderaient à être précisés. Mais il nous a paru utile de signaler, dès maintenant, cette complication possible du traitement de l'épilepsie par la méthode classique actuelle.

Décelée à temps, elle ne semble pas devoir comporter de contre-indication formelle.

Quel est le rôle joué, dans l'apparition de ces syndromes anémiques, par les divers éléments des composés barbituriques utilisés dans le traitement de l'épilepsie ?

Rapprochant ces anémies de celles observées récemment au cours de traitements benzoïques, ne faut-il pas incriminer ici le radical phényl, ce radical indésirable et nécessaire ? Car s'il augmente la toxicité du produit qui le contient, il nous a paru jusqu'à présent indispensable pour obtenir une action nettement antiépileptique.

L'expérimentation permettrait, sans doute, de préciser ce point important.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Les xanthines (théobromine et aminophylline) dans le traitement de la douleur cardiaque.

H. Gold, N.-T. Kwit et H. Otto (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 26 juin 1937) ont étudié l'effet de la théobromine et de l'aminophylline sur la douleur cardiaque chez un groupe de 100 malades ambulants atteints d'angine de poitrine. Ces malades étaient sélectionnés sur la base de l'absence d'affection organique du cœur et de l'existence de douleurs à l'effort plus ou moins intenses. L'effet étudié a été l'influence sur la sévérité et la fréquence des attaques, et sur la capacité à faire un effort sans douleur et non le soulagement au cours d'une attaque douloureuse. Chez tous ces malades, un total de 209 séries de traitement par les xanthines put être administré en alternant avec d'autres thérapeutiques. La dose de xanthine était de 1 à 4 grammes de théobromine par jour et de 60 à 80 centigrammes d'aminophylline par jour. Les auteurs ont pris toutes les précautions utiles pour que le facteur psychologique ne joue aucun rôle, en alternant en particulier les cachets de xanthine avec des cachets de lactose. Ils concluent de cette étude que les xanthines n'ont aucune influence appréciable sur la pression sanguine et qu'elles n'exercent aucune action spécifique utile dans le traitement de la douleur cardiaque.

Jean Lereboullet.

Un point de technique dans l'épreuve à la tuberculine.

Alors qu'en France on emploie dans la grande majorité des cas la cutiréaction à la tuberculine, aux États-Unis, l'intradermo-réaction semble beaucoup plus souvent employée.

W.-E. Nelson, F.-B. Seibert et E.-R. Long (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 26 juin 1937) mettent en garde contre les erreurs de techniques qui peuvent résulter d'un nettoyage insuffisant des seringues ayant servi à cette épreuve. Le simple lavage à l'eau est insuffisant, même avec stérilisation ultérieure ; une seringue ainsi nettoyée peut contenir une quantité suffisamment forte de tuberculine pour provoquer une réaction positive, cette cause d'erreur peut donner à tort une réaction positive dans d'autres tests, comme la réaction de Schick ou les tests d'allergie aux protéines du pollen par exemple.

Les auteurs préconisent l'ébullition prolongée des seringues dans une solution de savon et leur immersion prolongée dans un liquide composé d'acide sulfurique et de bichromate de potasse ; mais le plus simple et le plus sûr est de ne jamais se servir de seringues ayant précédemment servi à une intradermo-réaction à la tuberculine.

Jean Lereboullet.

A propos d'un cas d'infantilisme intestinal (maladie de Gee-Herter) observé chez l'adulte.

La maladie cœliaque doit être considérée comme une affection primitivement digestive. C'est au trouble digestif que sont consécutifs les autres symptômes : infantilisme, incurvation rachitique des tibias ; gingivite rappelant le scorbut, etc...

La stéatorrhée, la dyspepsie intestinale ne doivent pas être considérées comme provoquées exclusivement par le défaut d'absorption intestinale, mais comme l'expression d'une insuffisance digestive complète à laquelle participent le déficit de la sécrétion pancréatique externe et peut-être l'achylie gastrique. Un trouble endocrinien peut-être hérédo-syphilitique et, en tout cas, constitutionnel est probablement à l'origine du déficit digestif.

(Pedro i Pons et Camps Juncosa, *La Medicina Catalana*, an. 5, vol. VII, nos 45-46, p. 519, juin-juillet 1937.

M. Dérot.

Les dilatations ampullaires sous-pleurales et le pneumothorax spontané bénin.

Les dilatations ampullaires sous-pleurales sont, pour Mariano Castex et Eg. Mazzei (*Arch. Argentinos de Enferm. del Apar. Respir. y Tuberculosis*, V, 3 et 4, p. 97, mars-avril 1937), distinctes des dilatations ampullaires observées chez les emphysémateux. Elles peuvent siéger en un point quelconque du poumon. Elles se développent dans une zone de moindre résistance, que celle-ci soit due à une malformation congénitale, à une mauvaise nutrition, à un processus cicatriciel.

Elles donnent sur le cliché radiologique des images annulaires très fines de découverte difficile, sauf en cas de pneumothorax surajouté. Il est nécessaire, même dans ce cas, que le cliché soit bien orienté

La thoracoscopie permet de les voir avec netteté. Ces ampoules, dans la production desquelles un effort peut intervenir, peuvent se rompre sous l'influence d'un autre effort et donner lieu à un pneumothorax bénin. Ce pneumothorax, dont les auteurs ci-dessus apportent douze exemples (*loc. cit.*, p. 131), a pour caractères principaux les caractères suivants : atteint des jeunes hommes en parfaite santé ; évolue en quatre semaines, sans fièvre, sans signes infectieux ; ne se complique pas d'épanchement ou bien se complique d'un épanchement insignifiant ; guérit sans séquelles ; ne s'accompagne d'aucune altération radiologique. Ce pneumothorax peut parfois survenir chez des asthmatiques. Casiello (*loc. cit.*, p. 164) en apporte un exemple. Il s'agissait d'un homme de cinquante-trois ans, asthmatique ancien, qui fit brusquement un pneumothorax total. L'auteur admet qu'il y eut rupture de dilatations ampullaires sous-pleurales.

Le pneumothorax spontané bénin peut récidiver. Pour M. Castex et Eg. Mazzei (*Arch. Arg. Enf. Apar. Resp. y Tuberc.*, V, 5 et 6, p. 191, mai-juin 1937), ces formes récidivantes sont dues à des ruptures successives de dilatations ampullaires sous-pleurales. Celles-ci étaient radiologiquement visibles dans les trois observations apportées par les auteurs.

M. Dérot.

Les pneumothorax spontanés des asthmatiques et des emphysémateux.

Chez les asthmatiques, M. Castex et Mazzei (*Arch. Arg. de Enfermedades del Ap. Resp. y Tuberculosis*, V, 5 et 6, p. 217, mai-juin 1937), le pneumothorax spontané est explicable par deux facteurs : un facteur déclenchant : l'accès d'asthme, un facteur favorisant : zone de moindre résistance pulmonaire. Cette zone de moindre résistance peut être due à une infection coexistante ; tuberculose, infection broncho-alvéolaire, processus exsudatif, ou à une dilatation emphysémateuse ; emphysème vésiculaire aigu, consécutif à un brusque rétrécissement des conduits respiratoires, emphysème par érosion. Par contre, l'emphysème vésiculaire chronique serait rarement en cause, car la pression pleurale positive empêche, en pareil cas, le passage de l'air. La lésion centrale joue un rôle capital, les pneumothorax par lésions infectieuses sont graves, les autres sont du type pneumothorax spontané bénin.

Dans l'emphysème, tel que l'a décrit Laennec (Castex et Mazzei, *loc cit.*, p. 225) le pneumothorax est rare pour deux raisons : les ampoules emphysémateuses ont peu de tendance à se rompre en raison de leur ténuité, la collection gazeuse a du mal à se faire, car la pression pleurale est peu abaissée, voire positive. Aussi Hayashi trouve-t-il seulement trois pneumothorax par emphysème sur 67 cas de pneumothorax spontanés envisagés.

M. Dérot.

Les formes douloureuses inhabituelles du pneumothorax et de l'hémopneumothorax spontanés bénins.

M. Castex et Eg. Mazzei distinguent des formes syncopales et convulsives, des formes angineuses, des formes brachialgiques, des formes rappelant la péricardite aiguë, des formes à symptomatologie abdominale aiguë rappelant l'appendicite, l'ulcère gastrique ou la cholécystite ; des formes à symptomatologie abdominale chronique où le pneumothorax se révèle par des nausées, des éructations et une sensation de distension épigastrique (*Arch. Argent. de Enferm. del Ap. Resp. y Tuberc.*, V, 5 et 6, p. 245, mai-juin 1937).

M. Dérot.

L'hémopneumothorax spontané.

Le diagnostic clinique peut en être fait quand coexistent les trois signes suivants : présence d'un épanchement hydro-aérique, installation simultanée des épanchements gazeux et liquides, symptômes d'anémie aiguë.

Un cas que rapportent M. Castex et Eg. Mazzei (*Arch. Argent. Enferm. del. Ap. Resp. y Tuberc.*, V, 5 et 6, p. 229, mai et juin 1937) était remarquable par l'intensité de l'épanchement sanguin, la présence d'une fièvre élevée évoluant en dehors de toute infection, la cytologie du liquide qui fut successivement hématique, éosinophilique, macrophagique, lymphocytaire.

M. Dérot.

Nouveau traitement de la lèpre et plus spécialement des ulcères lépreux.

L. Floriani et C. Floriani (*La Prensa Med. Argent.*, XXIV, 31, p. 1509, 4 août 1937) ont utilisé comparativement une solution huileuse d'Urucu (*Bixa Orellana* L.) et une solution aqueuse d'écorce de Palo Rosa (*Aspidosperma polyneuron* Muell. et Arg.). Cette deuxième préparation est supérieure à la première, elle a une action nettement cicatrisante sur les ulcères lépreux et peut-être même sur les ulcères en dehors de la lèpre. Elle agit moins sur les autres symptômes. Les deux médicaments seraient, pour les auteurs, d'une réelle utilité.

M. Dérot.

Le Gérant : Georges J.-B. Baillière. 7640-37. — Imprimerie Crété, Corbeil.

ICTÈRES ET CHOLESTÉROLÉMIE

PAR

P. MELNOTTE
Médecin lieutenant-colonel,
Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Nancy.

Comme l'écrivaient en 1928 Widal et Abrami (1) : « La notion de l'hépatite ictérigène appliquée aux ictères infectieux rétablit au point de vue anatomopathologique l'unité de tous les ictères ; elle rend compte de ce fait capital qui domine, en clinique, toute l'histoire des ictères infectieux qu'entre l'ictère catarrhal et l'ictère grave il n'y a que des transitions insensibles. Au point de vue physiologique, la notion de l'hépatite ictérigène rapproche l'ictère catarrhal de l'ictère grave, expressions extrêmes d'un même processus entre lesquelles peuvent s'observer tous les intermédiaires. »

Traduisant une lésion hépatique commune, mais d'étendue, d'intensité ou de durée variables, le syndrome humoral des ictères devrait donc *a priori* s'objectiver par des modifications d'intensité différente sans doute, *mais obligatoirement de même orientation.*

Or les données classiques soulignent, au contraire, dans ce syndrome humoral, en ce qui concerne le cholestérol sanguin, un contraste manifeste entre les différentes catégories d'ictères.

a. *Dans l'ictère infectieux grave,* en général hautement fébrile, *l'hypocholestérolémie est la règle* pendant la phase aiguë de la maladie, pour faire place ultérieurement à une hypercholestérolémie ;

b. *Dans l'ictère infectieux bénin,* ictère infectieux à minima, souvent appelé ictère catarrhal, *le taux du cholestérol sanguin est augmenté dans de fortes proportions,* cette hypercholestérolémie étant pour Widal et Abrami un des éléments caractéristiques de la rétention biliaire, au même titre que la rétention des pigments et des sels.

Cette contradiction paraît formelle, et cependant on conçoit difficilement que l'unité des ictères puisse se trouver en défaut sur ce point particulier.

(1) Nouveau Traité de médecine, fasc. 16, p. 226.

***

Aussi a-t-on cherché à expliquer cette divergence par l'intervention de certains facteurs, présents dans un groupe et absents dans l'autre groupe d'ictères.

De prime abord paraissent pouvoir être incriminés deux facteurs remplissant ces conditions :

1° **La fièvre**, constante dans les ictères du premier groupe, presque toujours absente dans ceux du deuxième groupe. La présence de la fièvre implique une infection aiguë ; or l'hypocholestérolémie s'observe classiquement au cours des maladies infectieuses (Chauffard, Guy Laroche et Grigaut) pendant toute la période fébrile ; si la maladie se prolonge ou s'aggrave, la baisse du cholestérol se maintient, s'accuse et peut même ne pas se relever. Dans les maladies aiguës cycliques, au contraire, il existe ensuite une réaction hypercholestérolémique qui s'amorce dès la crise, pour durer pendant toute la convalescence et ne disparaître qu'assez tard.

Les ictères infectieux seraient donc conformes à la règle ; l'hypocholestérolémie de la période d'état serait une conséquence de la fièvre. Étudiant les variations de la cholestérolémie au cours des infections aiguës dues aux microbes hémolytiques, Kissel (2) invoque, pour expliquer le rôle de la fièvre, soit l'hydrémie, soit un phénomène de choc, soit l'accélération des combustions ; on peut transposer cette interprétation en ce qui concerne les ictères infectieux fébriles. Quant à l'hypercholestérolémie qui apparaît ensuite, elle serait un signe d'hépatite, d'après le même auteur. Dès lors, la contradiction signalée plus haut disparaît, la fièvre venant dans les ictères fébriles masquer « comme un écran » le signe commun à tous les ictères : l'hypercholestérolémie, signe d'hépatite.

2° **La lésion rénale associée.** — L'existence d'une lésion rénale fréquemment associée sous forme d'hépatonéphrite dans les ictères graves pourrait modifier le taux du cholestérol sanguin. Si, en effet, l'hypercholestérolémie est la règle dans le mal de Bright, elle dispa-

(2) P. Kissel, Les variations de la cholestérolémie au cours des infections aiguës dues aux microbes hémolytiques (*Thèse de Nancy*, 1934).

raît à la période terminale de la maladie, en même temps que l'azotémie augmente.

Darraspen et Florio (1) ont vu la même évolution chez le chien atteint de néphrite expérimentale. Il est donc possible que, dans un ictère infectieux grave avec lésion rénale associée, la baisse du cholestérol soit sensible, alors qu'elle manquerait dans les ictères bénins, où l'atteinte rénale plus que discrète se signale parfois par une albuminurie minime et passagère, et une légère élévation du taux de l'urée sanguine. Des travaux ultérieurs pourront, par l'étude du rapport : $\frac{\text{esters du cholestérol}}{\text{cholestérol total}}$, très abaissé dans les lésions hépatiques, élevé dans les lésions rénales, comme par le taux de l'azote résiduel comparé à celui de l'azote total et de l'azote uréique, préciser au cours des ictères infectieux la part hépatique ou rénale des troubles de la cholestérolémie. Quoi qu'il en soit, la lésion rénale grave, entraînant comme la fièvre l'hypocholestérolémie, masquerait elle aussi dans les ictères graves l'hypercholestérolémie signe d'hépatite ; et là encore, plus de contradiction.



A la réflexion, la contradiction signalée plus haut paraît plus apparente que réelle.

Si, en effet, l'hépatite se manifeste cliniquement par une signature visible, la jaunisse, cette signature est *tardive*, ne suivant qu'avec un certain retard la lésion anatomique.

Dans l'ictère infectieux fébrile, c'est du cinquième au sixième jour qu'apparaît la jaunisse ; l'ictère de la spirochétose ictéro-hémorragique apparaît brusquement, « flamboyant », à la même date ; il s'installe enfin plus lentement, mais dans les mêmes délais, dans l'ictère grave. De toutes façons, il est précédé par une période préictérique à symptomatologie bruyante qui attire l'attention et précipite l'appel au médecin. Aussi les examens de laboratoire sont-ils en général *précoces* ou du moins rapprochés du début de la maladie.

Dans l'ictère bénin dit catarrhal, la jaunisse est le premier signe apparent de la maladie ; mais là aussi il existe une « préparation » à cette jaunisse. La période fébrile initiale manque, mais *elle a cependant son équivalent clinique* : ce sont les troubles digestifs prémonitoires, en particulier une épigastralgie souvent très accusée au point d'orienter le malade vers un service hospitalier chirurgical, des nausées, des vomissements, une anorexie prononcée avec véritable dégoût alimentaire. Ces troubles semblent banaux au malade, qui leur trouve une explication facile et ne s'en inquiète pas ; ce n'est que lorsque l'ictère apparaît — souvent d'ailleurs le diagnostic est fait par l'entourage du malade — que le médecin intervient : c'est pourquoi les examens de laboratoire sont toujours *tardifs*.

Il importe donc, avant tout, de rétablir dans l'évolution de ces formes cliniquement différentes un parallélisme rigoureux dans le temps, permettant de les confronter à des instants comparables de leur carrière et spécialement aux phases initiales où se constitue la lésion anatomique et où s'ouvre réellement la maladie.

C'est ce que vont tenter de faire les observations personnelles suivantes réparties en deux groupes :

1° *Le groupe des ictères infectieux fébriles.*
2° *Le groupe des ictères infectieux bénins.*

I. — Ictères infectieux fébriles.

Les dix observations qui suivent sont groupées en trois catégories, dont la gravité va en diminuant ; elle comprennent :

1° Un ictère grave spirochétosique ;
2° Des spirochétoses ictéro-hémorragiques;
3° Des ictères infectieux fébriles.

1° Ictère grave spirochétosique.

OBSERVATION I. — C..., trente-quatre ans. Ictère grave spirochétosique confirmé par sérodiagnostic. Entré à l'hôpital le 17 décembre 1933. Début le 10 décembre, par frissons et fièvre ; ictère apparu brusquement le 17 décembre et entraînant l'hospitalisation le même jour. Le 18 décembre 1933, neuvième jour de maladie et deuxième jour d'ictère : température, 38°,3 ; urée sanguine, 3gr,80 p. 1 000; cholestérol sanguin, 1gr,15 p. 1 000. Décès le 25 décembre 1933 (observation publiée dans *La Revue médicale de l'Est* du 15 avril 1935, avec H. Accoyer).

Le dosage de cholestérol, pratiqué le deuxième jour d'ictère et au neuvième jour de maladie

(1) Cités par GUY LAROCHE et GRIGAUT, Nos connaissances actuelles sur la cholestérolémie et sa signification clinique (*Rapport à la séance solennelle du 1er mars 1937 de la Société d'hydrologie et de climatologie médicales de Paris*).

en période fébrile, montre un taux bas : 1gr,15 p. 1 000 ; il semble que, dans les jours suivants, ce taux puisse s'améliorer, comme dans l'observation du malade de P. Nicaud, M. Laudat, J. Gerbeaux et P. Paillas (1), où les dosages des septième et neuvième jours donnent 1gr,70 p. 1 000 et 2gr,10 p. 1 000, mais les auteurs insistent sur la « faible augmentation de la cholestérolémie, qui est normale ou peu élevée », comparée à l'augmentation considérable des lipides totaux, atteignant de 1,5 à 3 fois le taux normal.

Cette observation unique peut être rapprochée des observations d'ictères infectieux graves terminés par la mort, rapportées tout récemment par Étienne Chabrol, Jean Sallet et Jean-Louis Parrot (2) : ictère grave spirochétosique : 1gr,10 p. 1 000 de cholestérol ; ictère grave pseudolithiasique : 0gr,80 p. 1 000 ; ictère grave au cours d'une septicémie ictérigène à *B. perfringens* : 1gr,40 p. 1 000 ; ictères aigus au cours de syndromes septicémiques : 0gr,93 p. 1 000 ; de 0gr,90 à 0gr,45 p. 1 000 ; ictère grave relevant du streptocoque hémolytique : 1gr,35 p. 1 000. Remarquons au passage que, dans deux septicémies à germes hémolytiques, la cholestérolémie est basse : l'hémolyse semble donc, dans ces cas, avoir été un agent d'hypercholestérolémie discret.

2° **Spirochétoses icterohémorragiques.** — La maladie de Mathieu-Weil représente dans sa forme hépatique pure le type de l'ictère infectieux fébrile : les quatre observations qui suivent vont nous permettre d'étudier le taux du cholestérol.

OBS. II. — Par..., vingt et un ans. Spirochétose ictérohémorragique à forme hépatorénale confirmée par sérodiagnostic. Entre le 7 septembre 1932, pour obscurité de la base gauche. Début brusque le 7 septembre, par une céphalée violente et fébrile : 39°,4. A l'entrée, état infectieux marqué ; rhinopharyngite ; pas d'albuminurie. Le 9 septembre, myalgies ; dans la nuit, vomissements. Le 10 septembre, léger syndrome méningé. Ponction lombaire : 3 lymphocytes par millimètre cube ; 0gr,20 d'albumine ; 0gr,70 d'urée ; 7gr,15 de chlorures par litre. Le 11 septembre, ictère franc, jaune orangé ; la température tombe rapidement et atteint 37° le 15 septembre. Une rechute étalée sur une dizaine de jours amène le malade à la convalescence. Inoculation des urines : négative ; pas de spirochéturie ; sérodiagnostic *positif* (professeur Pettit).

TABLEAU I. — Observation II.

DATES des dosages.	TEMPÉRATURE Matin.	TEMPÉRATURE Soir.	ALBUMINE urinaire p. 1 000.	URÉE sanguine p. 1 000.	CHOLESTÉROL sanguin p. 1 000.	JOUR de la maladie.	JOUR d'ictère.
13 septembre 1932.	37°	38°,2	0gr,50	1gr,75	»	7e	3e
15 septembre 1932.	36°,9	37°	Traces.	0gr,70	1gr,66	9e	5e
14 octobre 1932 ...	36°,5	36°,8	0	0gr,29	»	38e	34e

Les examens de laboratoire s'échelonnent comme ci-dessus.

OBS. III. — Jul..., vingt-deux ans. Spirochétose ictérohémorragique à forme hépatique pure, confirmée par l'inoculation au cobaye. Entré le 15 juillet 1933, pour contusion du testicule gauche par chute de cheval. Température : 38°,5. A l'entrée, courbatures généralisées paraissant naturelles après un traumatisme violent. Mais, le 16 juillet, la température est à 37°,8 le matin, à 40° le soir ; le 22 juillet, apparition brusque d'un ictère franc. Légère rechute fébrile du 26 au 30 juillet. Un seul dosage est pratiqué, le malade refusant toute nouvelle prise de sang. Sérodiagnostic non demandé ; spirochéturie négative ; inoculation au cobaye des urines au dixième jour *positive*.

OBS. IV. — Der..., vingt et un ans. Spirochétose ictérohémorragique à forme hépatorénale confirmée par spirochéturie et sérodiagnostic. Entré le 24 août 1933 pour courbature fébrile et albuminurie. Début brusque le 23 août par céphalée, vomissements ; 39°,5. A l'entrée, myalgies, conjonctivite, céphalée ; pas de syndrome méningé. Le 25 août, ictère orangé typique apparu le matin ; dès le lendemain, apyrexie. Rechute thermique à peine marquée le 6 et 7 sep-

(1) P. NICAUD, M. LAUDAT, J. GERBEAUX et P. PAILLAS, Spirochétose ictérohémorragique d'origine hydrique avec bactériémie (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 4 décembre 1936).

(2) ÉTIENNE CHABROL, JEAN SALLET et JEAN-LOUIS PARROT, Le cholestérol dans les ictères infectieux (*Paris médical*, 15 mai 1937).

TABLEAU II. — Observation III.

DATE	TEMPÉRATURE		ALBUMINE urinaire p. 1 000.	URÉE sanguine p. 1 000.	CHOLESTÉROL sanguin p. 1 000.	JOUR de la maladie.	JOUR d'ictère.
	Matin.	Soir.					
23 juillet 1933	37°,2	37°,2	0	0gr,26	1gr,18	9e	2e

tembre, par deux clochers minimes à 37°,7 et 37°,4. Sérodiagnostic positif (professeur Pettit). Spirochéturie *positive*. Inoculation non pratiquée.

TABEAU III. — Observation IV.

DATES des dosages.	TEMPÉRATURE		ALBUMINE urinaire p. 1 000.	URÉE sanguine p. 1 000.	CHOLESTÉROL sanguin p. 1 000.	JOUR de la maladie.	JOUR d'ictère.
	Matin.	Soir.					
25 août 1933......	37°,8	37°,7	0gr,40	1gr,25	0gr,75	3e	1er
30 août 1933......	36°,6	36°,8	»	0gr,70	1gr,58	8e	6e
5 septembre 1933.	36°,6	37°	»	0gr,35	1gr,80	14e	12e
8 septembre 1933.	36°,6	37°	0gr,05	0gr,40	1gr,50	17e	16e

OBS. V. — Fort..., vingt et un ans. Spirochétose ictérohémorragique à forme hépatorénale confirmée par sérodiagnostic et inoculation au cobaye. Entré le 19 août 1936 pour ictère et diarrhée. Début brusque le 15 août par myalgie, céphalée, vomissements; diarrhée le 16 août ; le 18 août, ictère flamboyant. A l'entrée, ictère orangé typique, conjonctivite, céphalée, myalgies. La température descend rapidement, atteint 37° le 22 au soir et ne se dénivellera à nouveau que du 14 au 20 septembre, pour une rechute fébrile très tardive. Spirochéturie négative. Inoculation au cobaye positive. Sérodiagnostic *positif* (professeur Pettit).

TABLEAU IV. — Observation V.

DATES des dosages.	TEMPÉRATURE		ALBUMINE urinaire p. 1 000.	URÉE sanguine p. 1 000.	CHOLESTÉROL sanguin p. 1 000.	JOUR de la maladie.	JOUR d'ictère.
	Matin.	Soir.					
19 août 1936......	39°	39°	0gr,60	0gr,65	0gr,80	5e	2e
22 août 1936......	38°	37°,1	Traces.	0gr,45	0gr,85	8e	5e
14 octobre 1936 ...	36°,8	37°,2	»	0gr,50	Dosage accidenté.	52e	49e

L'ensemble assez homogène des observations précédentes nous permet, malgré le nombre restreint de dosages, de dégager quelques faits concernant la cholestérolémie au cours des spirochétoses, type accompli des ictères infectieux sévères. La phase initiale, préictérique, fébrile et bruyante, se termine par l'apparition de l'ictère, apparition variable selon les observations du troisième au huitième jour ; cette apparition coïncide avec une détente thermique et une amélioration clinique.

C'est à ce stade qu'existe l'hypocholestérolémie ; son rapport avec la fièvre n'est pas évident : 0gr,75 pour 37°,8 ; 0gr,80 pour 39° ; 1gr,15 pour 38°,3 ; 1gr,18 pour 37°,2 ; *mais son intensité paraît plutôt en relation avec la date du début de la maladie plus qu'avec celle du début de l'ictère.* C'est ainsi que les taux les plus bas : 0gr,75, 0gr,80, 0gr,85, 1gr,18 se ren-

contrent respectivement aux 1er, 2e, 5e et 12e jours d'ictère, c'est-à-dire aux 3e, 5e, 8e et 9e jours de maladie.

A mesure que l'ictère évolue, le taux du cholestérol sanguin augmente, passant à 1gr,58, 1gr,66, 1gr,80 aux 6e, 5e et 12e jours d'ictère, soit aux 8e, 9e et 14e jours de maladie.

Enfin, dans une dernière phase, le taux redevient normal : 1gr,50 le 17e jour de la maladie, lorsque tout est rentré dans l'ordre.

Il importe de remarquer dès maintenant que dans les observations précédentes :

1° **L'hypocholestérolémie n'est pas en rapport évident avec la fièvre**, certains dosages ayant donné des taux peu élevés sur des prélèvements faits à une température à peu près normale.

2° **L'hypocholestérolémie coïncide avec la période fébrile, mais aussi avec la phase maladie** où elle est contemporaine de l'hyperazotémie. Au contraire, elle revient à la normale et la dépasse même au moment où s'améliorent à la fois les signes généraux et les signes de rétention azotée ; *l'hyperazotémie et l'hypocholestérolémie reviennent à la normale en même temps, tout en gardant une certaine indépendance l'une vis-à-vis de l'autre.* Tout semble donc se passer comme si chacune d'entre elles extériorisait deux lésions contemporaines réalisées sur deux organes différents, le rein et le foie, par un même agent infectieux.

3° **L'hypocholestérolémie est d'autant plus accusée au début que la forme clinique est plus sévère** (Obs. V : forme sérieuse : 0gr,80 au cinquième jour de maladie ; obs. III : forme bénigne : 1gr,18 au neuvième jour de maladie, l'une et l'autre étant au deuxième jour d'ictère) ; *elle disparaît d'autant plus facilement que la forme clinique est plus bénigne* (obs. V : forme sérieuse : 0gr,85 au huitième jour de maladie et cinquième jour d'ictère; obs. IV : forme moyenne : 1gr,58 au huitième jour de maladie et sixième jour d'ictère).

3° **Ictères infectieux fébriles.** — Sans avoir l'allure sévère des spirochétoses, certains ictères infectieux présentent une phase fébrile particulièrement prononcée. Aucun de eeux dont nous résumons ci-dessous les observations n'a fait sa preuve au point de vue spirochétose : ce sont des ictères infectieux fébriles non spirochétosiques.

Obs. VI. — Rob..., vingt et un ans. Entré le 15 janvier 1936 pour courbature grippale. Début le jour même par céphalée et fièvre : 39°,6. A l'entrée, rhinopharyngite aiguë. Le 20 janvier, vomissements ; le 21 janvier, défervescence thermique : apparition d'un ictère. Le 22 janvier, huitième jour de la maladie, deuxième jour d'ictère : urée sanguine, 0gr,39 p. 1 000 ; *cholestérol : 1gr,15 p. 1 000.*

Obs. VII. — Mar..., vingt et un ans. Entré le 17 août 1936, pour subictère. Début le 14 août par courbatures généralisées et fièvre : 38°,6 ; myalgies, herpès. Le 18 août, cinquième jour de la maladie, deuxième jour d'ictère : urée sanguine, 0gr,40 p. 1 000 ; *cholestérol, 1 gramme pour 1 000.*

Obs. VIII. — Teis..., vingt et un ans. Entré le 27 décembre 1936 pour courbature grippale : 39°,5 Début le 26 décembre par malaise et fièvre. Le 29 décembre, défervescence et ictère franc.

29 décembre, quatrième jour de la maladie, premier

Tableau V. — Observations VI à X.

OBSERVATIONS	DATES des dosages.	TEMPÉRATURE Matin.	Soir.	URÉE sanguine p. 1 000.	CHOLESTÉROL sanguin p. 1 000.	JOUR de la maladie.	JOUR d'ictère.
VI	22 janvier 1936.	37°,8	37°,7	0gr,39	1gr,15	8e	2e
VII	18 août 1936.	38°,6	38°,6	0gr,40	1 gr.	5e	2e
VIII	29 décembre 1936.	37°,8	37°,2	0gr,45	1gr,15	4e	1er
	5 janvier 1937.	36°,2	36°,6	0gr,35	1gr,60	11e	8e
IX	29 décembre 1936.	37°,9	38°	0gr,35	1gr,40	7e	2e
	6 janvier 1937.	36°,8	37°	0gr,35	3gr,50	15e	10e
X	30 décembre 1936.	37°,3	38°	0gr,45	1gr,15	8e	4e

jour d'ictère : urée, $0^{gr},45$ p. 1 000 ; *cholestérol*, *$1^{gr},15$ p. 1 000.*

5 janvier 1937, onzième jour de la maladie, huitième jour d'ictère : urée, $0^{gr},35$ p. 1 000 ; *cholestérol*, *$1^{gr},60$ p. 000.*

Obs. IX. — Marc..., vingt et un ans. Entré le 28 décembre 1936 pour subictère. En traitement depuis le 23 décembre, avec une température oscillant entre 38° et 39°, avec anorexie, épigastralgies. A l'entrée, ictère franc. Défervescence rapide.

29 décembre, septième jour de la maladie, deuxième jour d'ictère : urée, $0^{gr},35$ p. 1 000 ; *cholestérol*, *$1^{gr},40$ p. 1 000.*

6 janvier 1937, quinzième jour de la maladie, dixième jour d'ictère : urée, $0^{gr},35$ p. 1 000 ; *cholestérol, $3^{gr},50$ p. 1 000.*

Obs. X. — Pal..., vingt et un ans. Entré le 30 décembre 1936 pour ictère. Début le 23 décembre par céphalée, fatigue et fièvre. L'ictère est apparu le 27 décembre.

30 décembre, huitième jour de la maladie, quatrième jour d'ictère : urée, $0^{gr},45$. p. 1 000 ; *cholestérol, $1^{gr},15$ p. 1 000.*

Le tableau ci-dessus, qui résume les dosages pratiqués, montre que, dans cette catégorie d'ictères infectieux fébriles, l'atteinte rénale est minime, mais la lésion hépatique subsiste ; le cholestérol sanguin suit la même évolution que dans les spirochétoses ictérigènes envisagées plus haut.



L'étude de tous les ictères infectieux fébriles, qu'ils soient graves, qu'ils comportent ou non la signature spirochétaire, montre dans ce groupe des variations de même sens dans le taux du cholestérol sanguin : baisse primitive, réascension après la période fébrile. Tout au plus peut-on relever dans les diverses manifestations quelques différences d'intensité ou de durée.

II. — Ictères infectieux bénins.

Les observations d'ictères infectieux bénins qui suivent présentent un caractère clinique constant et qui les distingue nettement de celles du groupe précédent : *c'est l'absence de tout élément fébrile précédant l'ictère.* L'intérêt de ces observations sera d'autant plus grand que la date d'hospitalisation sera plus rapprochée du début de l'ictère, permettant la comparaison de cette phase initiale avec la phase correspondante des ictères infectieux fébriles. Aussi les classerons-nous en deux séries : malades hospitalisés porteurs d'un ictère, malades hospitalisés avant l'apparition de l'ictère.

1° Malades hospitalisés porteurs d'un ictère.

Obs. XI. — Grand..., vingt et un ans. Entre le 8 octobre 1933 pour ictère catarrhal. Début le 2 octobre par épigastralgie, vomissements. Ictère le 7 octobre.

Le 9 octobre, huitième jour de la maladie, troisième jour d'ictère : urée, $0^{gr},54$ p. 1 000 ; *cholestérol, $1^{gr},60$ p. 1 000.*

Le 18 octobre, dix-septième jour de la maladie, douzième jour d'ictère : urée, $0^{gr},34$ p. 100 ; *cholestérol, 2 grammes pour 1 000.*

Obs. XII. — Prê..., vingt-deux ans. Entre le 25 octobre 1933 pour ictère. L'ictère est apparu le 24 octobre, précédé d'une période de troubles digestifs apparus dès le 20 octobre : épigastralgie, céphalée, anorexie.

Le 26 octobre, septième jour de la maladie, troisième jour d'ictère : urée, $0^{gr},26$ p. 1 000 ; *cholestérol, 1 gramme pour 1 000.*

Obs. XIII. — Mor..., vingt et un ans. Entre le 14 novembre 1933 pour ictère catarrhal. Début le 6 novembre par épigastralgie, anorexie ; l'ictère apparaît le 9 novembre.

Le 15 novembre, dixième jour de la maladie, septième jour d'ictère : urée, $0^{gr},46$ p. 1 000 ; *cholestérol, $2^{gr},15$ p. 1 000.*

Obs. XIV. — Gorl..., vingt-deux ans. Entre le 24 août 1934 pour ictère. Du 13 août date le début des troubles digestifs. Ictère le 20 août.

Le 21 août, huitième jour de la maladie, deuxième jour d'ictère : urée, $0^{gr},25$ p. 1 000 ; *cholestérol, $1^{gr},09$ p. 1 000.*

Le 27 août, quatorzième jour de la maladie, huitième jour d'ictère : urée, $0^{gr},15$ p. 1 000 ; *cholestérol, $1^{gr},65$ p. 1 000.*

Obs. XV. — Bren..., vingt et un ans. Entre le 2 juin 1935 pour ictère. Début le 22 mai. Ictère le 31 mai.

Le 3 juin, quinzième jour de la maladie, sixième jour d'ictère : urée, 0^{gr} 30 p. 1 000 ; *cholestérol, $1^{gr},50$ p. 1 000.*

Obs. XVI. — La..., vingt et un ans. Entre le 10 octobre 1935 pour ictère catarrhal. Début le 2 octobre, par épigastralgie. Ictère le 8 octobre.

Le 11 octobre, dixième jour de la maladie, quatrième jour d'ictère ; urée, $0^{gr},15$ p. 1 000 ; *cholestérol, $1^{gr},50$ p. 1 000.*

Obs. XVII. — Bar..., vingt et un ans. Entre le 7 mai 1936 pour ictère catarrhal. Début le 29 mai

par anorexie, vomissements, dégoût des aliments.

Le 8 mai, onzième jour de maladie, septième jour d'ictère : $0^{gr},40$ p. 1 000 ; *cholestérol, $1^{gr},42$ p. 000.*

OBS. XVIII. — Wol..., vingt et un ans. Entre le 18 mai 1936 pour ictère catarrhal. Début le 14 mai par courbatures. Ictère léger apparu le 18 mai.

Le 18 mai, cinquième jour de la maladie, premier jour d'ictère : urée, $0^{gr},25$ p. 1 000 ; *cholestérol, $1^{gr},15$ p. 1 000.*

OBS. XIX. — Voy..., dix-neuf ans. Entre le 18 octobre 1936 pour ictère catarrhal. Depuis le 14 octobre, épigastralgie, nausées. Ictère le 18 octobre.

Le 19 octobre, sixième jour de la maladie, deuxième jour d'ictère : urée : $0^{gr},40$ p. 1 000 ; *cholestérol, 2 grammes pour 1 000.*

Le 5 novembre, vingt-deuxième jour de la maladie, dix-huitième jour d'ictère : urée, $0^{gr},30$ p. 1 000 ; *cholestérol, $2^{gr},50$ p. 1 000.*

Le 25 novembre, quarante et unième jour de la maladie, trente-huitième jour d'ictère : urée, $0^{gr},35$ p. 1 000 ; *cholestérol, $1^{gr},50$ p. 1 000.*

OBS. XX. — Fer..., vingt-deux ans. Entre le 8 novembre 1936 pour ictère apyrétique. Depuis le 30 octobre, malaises, frissons, anorexie. Ictère apparu le 4 novembre.

Le 9 novembre, dixième jour de la maladie, sixième jour d'ictère : *cholestérol, $1^{gr},50$ p. 1 000.*

Le 18 novembre, dix-neuvième jour de la maladie, quinzième jour d'ictère : urée, $0^{gr},25$ p. 1 000 ; *cholestérol, $2^{gr},50$ p. 1 000.*

Le 25 novembre, vingt-sixième jour de la maladie, vingt-deuxième jour d'ictère : *cholestérol, $2^{gr},30$ p. 1 000.*

OBS. XXI. — Pon..., vingt-deux ans. Entre le 29 décembre 1936 pour ictère. Début le 24 décembre 1936 par nausées, vomissements. Ictère le 29 décembre.

Le 29 décembre 1936, sixième jour de la maladie, premier jour d'ictère : urée, $0^{gr},30$ p. 1 000 ; *cholestérol, $1^{gr},25$ p. 1 000.*

Le 5 janvier 1937, treizième jour de la maladie, huitième jour d'ictère : urée, $0^{gr},35$ p. 1 000 ; *cholestérol, $2^{gr},50$ p. 1 000.*

OBS. XXII. — Fr..., vingt et un ans. Entre le 29 décembre 1936 pour ictère. Début le 24 décembre par anorexie, nausées. Ictère le 28 décembre.

Le 29 décembre 1936, sixième jour de la maladie, deuxième jour d'ictère : urée, $0^{gr},40$ p. 1 000 ; *cholestérol, $0^{gr},90$ p. 1 000.*

Le 6 janvier 1937, quatorzième jour de la maladie, dixième jour d'ictère : urée, $0^{gr},35$ p. 1 000 ; *cholestérol, $1^{gr},50$ p. 1 000.*

OBS. XXIII. — Mol..., vingt et un ans. Entre le 29 décembre 1936 pour ictère. Maladie ayant débuté, semble-t-il, le 15 décembre. Ictère le 28 décembre.

Le 29 décembre, quatorzième jour de la maladie, deuxième jour d'ictère : urée, $0^{gr},38$ p. 1 000 ; *cholestérol, $1^{gr},90$ p. 1 000.*

Toutes les observations ci-dessus sont comparables : l'hypocholestérolémie au début est de $1^{gr},15$ au premier jour d'ictère, de $1^{gr},25$ ou $0^{gr},90$ au deuxième jour, pour augmenter rapidement, atteindre les taux classiques d'hypercholestérolémie pour redescendre à $1^{gr},50$, $1^{gr},60$ au bout de quatre à cinq semaines. Cette première phase est souvent fort fugitive ; c'est elle que nous allons tenter de mettre en évidence, en l'explorant avant même l'apparition de l'ictère.

2° **Malades hospitalisés avant l'ictère.** — Entrés sous des diagnostics divers, ces malades ont fait la preuve de leur ictère au cours des jours qui suivent leur hospitalisation : d'où l'intérêt de ces constatations, malheureusement rares, car les troubles présentés n'entraînent que rarement l'appel au médecin et exceptionnellement l'hospitalisation.

OBS. XXIV. — Toch..., vingt et un ans. Entre le 6 juin 1935 pour subictère, asthénie, vomissements. Début le 1er juin 1935 par des douleurs de l'hypochondre droit et de l'asthénie. Vomissements le 2 juin, ictère franc le 9 juin.

Le 7 juin, sixième jour de la maladie, deuxième jour avant l'ictère : urée, $0^{gr},25$ p. 1 000 ; *cholestérol, $0^{gr},80$ p. 1 000.*

Le 6 août, soixantième jour de la maladie, cinquante-huitième jour d'ictère : urée, $0^{gr},25$ p. 1 000 ; *cholestérol, $1^{gr},50$ p. 1 000.*

OBS. XXV. — Bris..., vingt et un ans. Entre le 15 novembre 1935. En observation. Depuis le 11 novembre, nausées, vomissements. Ictère le 18 novembre.

Le 16 novembre, sixième jour de la maladie, deux jours avant l'ictère : urée, $0^{gr},37$ p. 1 000 ; *cholestérol, $1^{gr},27$ p. 1 000.*

Le 25 novembre, quinzième jour de la maladie, septième jour d'ictère : urée, $0^{gr},35$ p. 1 000 ; *cholestérol, $3^{gr},80$ p. 1 000.*

Le 3 décembre, vingt-troisième jour de la maladie, quinzième jour d'ictère : *cholestérol, $1^{gr},87$ p. 1 000.*

OBS. XXVI. — Maz..., vingt et un ans. Entre le 16 février 1936 *pour douleurs épigastriques.* Début le 14 février par nausées et gastralgie ; le 17 février, subictère ; ictère franc le 20 février.

Le 17 février, quatrième jour de la maladie, trois jours avant l'ictère : urée, $0^{gr},30$ p. 1 000 ; *cholestérol, 1 gramme pour 1 000.*

Le 25 février, douzième jour de la maladie, cinquième jour d'ictère : urée, $0^{gr},30$ p. 1 000 ; *cholestérol, $1^{gr},35$ p. 1 000.*

OBS. XXVII. — Gen..., vingt et un ans. Entre le 23 octobre 1936, pour albuminurie, état général médiocre. Depuis le 20 octobre, asthénie, inappétence, épigastralgie, albuminurie légère : 0gr,25 p. 1 000. Ictère le 26 octobre 1936.

Le 26 octobre, septième jour de la maladie, premier jour d'ictère : urée, 0gr,50 p. 1 000 ; *cholestérol, 1 gramme pour 1 000.*

Le 5 novembre, dix-septième jour de la maladie, onzième jour d'ictère : urée, 0gr,45 p. 1 000 ; *cholestérol, 4gr,20 p. 1 000.*

Étienne Chabrol (1) et ses collaborateurs ont cité récemment une statistique de 25 ictères infectieux bénins : dans 72 p. 100 des cas, le cholestérol est supérieur à 2 grammes p. 1 000 ; dans 24 p. 100, il est entre 1gr,50 et 2 grammes ; dans 4 p. 100, il est inférieur à 1gr,20 : *mais la date du dosage n'est pas précisée* par rapport à l'évolution de la maladie.

Dans les observations qui précèdent et dont le nombre restreint atteste la rareté, au contraire, la précision de cette date montre que dans l'ictère catarrhal bénin la phase préictérique non fébrile comporte *une variation de même sens que la phase préictérique fébrile des ictères infectieux : l'hypocholestérolémie.* Celle-ci montre des variations d'intensité comparables, mais elle est incontestablement plus fugitive, si bien qu'elle est rarement constatée. Le retour au taux normal se fait rapidement, pour atteindre ensuite des chiffres d'hypercholestérolémie qui dépassent de beaucoup ceux rencontrés dans les ictères infectieux fébriles. C'est pourquoi elle a, à cette phase, seule retenu l'attention et est devenue un test classique d'ictère catarrhal qui est incontestablement, au point de vue clinique, la forme la plus dégradée des ictères infectieux, et cependant la plus hypercholestérolémiante.

***

De l'ensemble des observations précédentes, nous pouvons, semble-t-il, conclure :

Tout ictère, qu'il soit grave ou bénin, fébrile ou apyrétique, présente des modifications du taux du cholestérol sanguin de même sens, mais d'intensité et de durée différentes : à la phase préictérique, hypocholestérolémie ; à la phase ictérique, hypercholestérolémie.

(1) ÉTIENNE CHABROL, JEAN SALLET et JEAN-LOUIS PARROT, Le cholestérol dans les ictères infectieux (*Loc. cit.*).

La concordance du syndrome humoral dans les deux groupes d'ictères pose le problème de l'interprétation de l'hypo et de l'hypercholestérolémie des ictériques.

1° **L'hypocholestérolémie** a été signalée et étudiée dans les *cirrhoses.*

Parturier, Fauqué et Manceau (2) écrivaient en 1930 : l'hypocholestérolémie traduit, semble-t-il, un fléchissement sérieux d'une fonction hépatique. Dans les cirrhoses, choisies par les auteurs précédents comme des cas « indiscutables » de lésions hépatiques, « le taux de la cholestérine est habituellement abaissé, du moins à une certaine date de leur évolution ». Ce serait donc la traduction d'une lésion hépatique sérieuse.

Étienne Chabrol et Jean Sallet (3), étudiant le pronostic lointain des cirrhoses du foie d'après 300 observations ; Étienne Chabrol et Jean-Louis Parrot (4), étudiant la valeur pronostique de la cholestérolémie, concluent que le pronostic lointain d'une cirrhose s'annonce fâcheux lorsque le taux du cholestérol tombe au-dessous de 1gr,20 p. 1 000, qu'il est dans la grande majorité des cas favorable lorsque le taux s'élève à 2 grammes p. 1 000 ; un chiffre de cholestérol plasmatique voisin de 1 gramme p. 1 000 serait un test d'affection sévère, entraînant la mort dans les deux ou trois mois suivants ; « il s'agissait, disent les auteurs, de cirrhoses du foie, d'ictères graves, de septicémies, de cachexies chroniques ». Sans doute a-t-on invoqué, pour expliquer cette baisse du cholestérol, non pas la lésion hépatique, mais la non-alimentation, les ponctions répétées d'ascite, les états fébriles surajoutés ; le métabolisme du cholestérol est encore trop peu précisé pour faire la part de ces divers facteurs. Peut-être est-elle réduite dans certains cas, comme dans une observation personnelle d'une cirrhose ictéroascitique non fébrile, non ponctionnée, avec alimentation suffisante, qui a évolué vers la mort en trois

(2) PARTURIER, FAUQUÉ et MANCEAU, Fonctions cholestérinique et uricolytique du foie dans les cirrhoses (*Archives de méd. et de pharm. militaires*, t. XCII, n° 5, mai 1930).

(3) ÉTIENNE CHABROL et JEAN SALLET, Le pronostic lointain des cirrhoses du foie (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 16 octobre 1936).

(4) ÉTIENNE CHABROL et JEAN-LOUIS PARROT, Recherches sur la teneur eu cholestérol du sérum sanguin (*Société de biologie*, t. CXXV, 1937, n° 18, p. 433).

mois et qui, à son début, présentait une cholestérolémie à 0gr,85 p. 1 000.

L'hypocholestérolémie se rencontre également dans les *ictères graves*. Dérot et Mme Dérot-Piquet (1) admettent comme degré le plus grave des troubles humoraux dans les hépatonéphrites une azotémie essentiellement résiduelle, un cholestérol très bas. Les 7 observations d'ictères graves terminés par la mort citées par Étienne Chabrol, Jean Sallet et Jean-Louis Parrot (*loc. cit.*) soulignent l'« abaissement fort remarquable de la cholestérolémie ».

L'hypocholestérolémie existe dans les *ictères infectieux fébriles*, mais on peut se demander si elle ne relève pas, dans ce cas, de la règle générale de son existence dans les *maladies aiguës*. Cependant, ne peut-on concevoir que, dans les maladies infectieuses aiguës, c'est précisément parce qu'il existe une atteinte hépatique que le cholestérol sanguin baisse ? Les lésions hépatiques sont en effet la règle dans la pneumonie, les affections typhoïdiques, la scarlatine, l'érysipèle qu'on choisit souvent comme exemples.

Enfin l'hypocholestérolémie existe aussi — comme le montrent les observations précédentes — dans les *ictères bénins*, apyrétiques, sans lésion rénale associée.

Dans ces quatre catégories, *il n'y a qu'un facteur commun : la lésion hépatique*. Lentement progressive et intense dans les cirrhoses, très prononcée et rapide dans les ictères graves, peu étendue et passagère dans les ictères bénins, elle présente une gamme d'atteintes, de durée, d'intensité progressivement décroissantes.

A cette phase, d'ailleurs, *le sujet est cliniquement un malade* : fébrile ou non, il est asthénique, anorexique ; il a des nausées, vomit ; il a un profond dégoût pour toute alimentation. C'est à cette phase que la lésion rénale donne le maximum de signes cliniques et humoraux lorsqu'elle existe.

Ne peut-on dès lors très raisonnablement supposer que l'*hypocholestérolémie est un signe humoral d'atteinte hépatique*, passager lorsque cette lésion est peu prononcée et temporaire, durable au contraire lorsqu'elle est étendue et progressive ?

2° Comment dès lors interpréter l'**hypercholestérolémie ?**

Au cours des ictères, l'hypercholestérolémie succède à la première phase de la maladie où l'on constate une diminution du cholestérol : *aussi ne doit-on pas la séparer de son ambiance clinique*. Elle apparaît chez un sujet déjà convalescent, dans un organisme ne présentant plus de troubles fonctionnels ; l'ictère persiste encore, mais les signes digestifs ont disparu ; l'appétit renaît ; le poids augmente, et les épreuves fonctionnelles hépatiques s'améliorent de jour en jour.

Cette apparition au cours d'une amélioration indiscutable explique pourquoi, si certains auteurs la considèrent comme traduisant une insuffisance de l'émonctoire hépatique, d'autres, au contraire, l'ont envisagée comme un effort de l'organisme, comme un signe avant-coureur de la convalescence, comme le signe de « reprise d'activité de l'organisme » (Noël Fiessinger), comme un test de guérison, sinon d'immunité. Pour Étienne Chabrol, elle serait le « reflet d'une réaction tissulaire de défense sous l'agression toxique des pigments et des sels biliaires ».

III. — Conclusions.

En attendant que des études plus complètes viennent éclairer le cycle du cholestérol dans l'organisme, nous croyons cependant pouvoir mettre les conclusions provisoires suivantes :

L'**hypocholestérolémie** se rencontre à la phase initiale de *tous* les ictères ; leur échelle de gravité en règle seulement l'intensité et la durée, qui peuvent dès lors apporter des éléments importants pour en faire le pronostic.

L'**hypercholestérolémie** se rencontre dans une deuxième phase tardive de tous les ictères ; par l'ambiance clinique qui l'accompagne, elle peut être envisagée comme une réaction de défense plus ou moins intense ou plus ou moins prolongée ; elle mesurerait non pas un déficit hépatique, peut-être une « hyperhépatie », ou tout au moins une reprise d'activité de l'organisme.

Ainsi serait rétablie entre les divers groupes d'ictères cette concordance humorale que justifient leur unité physiologique et leur unité anatomopathologique.

(1) DÉROT et Mme DÉROT-PIQUET, Les hépatonéphrites (J.-B. Baillière et fils, édit., Paris, 1937).

KYSTES HYDATIQUES SUPPURÉS DU POUMON

TRAITÉS PAR LES INJECTIONS INTRAVEINEUSES D'ALCOOL

PAR MM. LES DOCTEURS

N. TSAMBOULAS et **Srav. SOTIRICU**

Professeur agrégé à la Faculté de médecine d'Athènes, directeur de clinique médicale à l'hôpital « Evangelismo ».

de la Faculté de médecine de Paris, chef de clinique.

Dernièrement, nous avons eu l'occasion de traiter à l'hôpital « Evangelismos », par des injections intraveineuses de solution d'alcool à 33 p. 100, suivant la méthode préconisée par A. Landau, deux malades porteurs d'un kyste hydatique suppuré du poumon droit avec image radiologique typique. Les résultats thérapeutiques obtenus chez ces deux malades par cette méthode ont été tellement démonstratifs, que nous avons cru qu'il y avait intérêt de superposer nos deux observations à celles publiées par d'autres auteurs dans les divers pays, ainsi que dans le nôtre par MM. B. Bensis-Codounis, concernant des abcès pulmonaires.

Dans l'un de nos cas, il s'agissait d'un homme de quarante-six ans, qui, le 15 août 1935, brusquement fut pris d'un point de côté intense vers la base de la région axillaire de l'hémithorax droit, avec toux sèche au début et légère ascension thermique, avec expectoration muco-purulente et fétide dans les jours suivants, lorsque, vers le huitième jour de cet état, à la suite d'une quinte de toux, il a eu une vomique abondante d'aspect et de consistance d'après ses dires aqueuse, très fétide par ailleurs, mais dépourvue de débris membraneux.

Dans les jours qui suivirent cette vomique, son médecin traitant fait faire au malade une actinographie de ses poumons à la suite de laquelle il a recommandé son transport immédiat dans notre service. Immédiatement, une nouvelle actinographie des poumons fut refaite qui a montré à la base pulmonaire droite une image hydro-aérique, arrondie, à bords nets, image correspondant, évidemment, à un kyste hydatique suppuré.

Dès ce moment, nous avons soumis notre malade au traitement par les injections intraveineuses de solution d'alcool à 33 p. 100, à la dose de 20 centimètres cubes quotidiennement pendant quinze jours consécutifs, au bout desquels nous demandons une nouvelle actinographie, lorsque nous avons eu la grande surprise de ne plus retrouver l'image hydro-aérique constatée sur les deux actinographies précédentes, avant le commencement du traitement, comme l'indique sa nouvelle actinographie.

Cette constatation surprenante se trouvait d'ailleurs en concordance avec les constatations cliniques : l'état général du malade s'est relevé nettement dès les premières injections, son poids a augmenté, les forces et l'appétit sont revenus, le malade grossit.

La toux est devenue rare ; l'expectoration, abondante avant le traitement, s'est réduite à quelques crachats, d'aspect et de consistance banaux. Le malade quitte l'hôpital complètement guéri.

Le second cas concernait une jeune fille de vingt et un ans, transportée à notre clinique le 31 août 1935 de la clinique chirurgicale de l'hôpital où la malade avait reçu une série de quinze injections environ d'alcool à 33 p. 100.

Sur l'actinographie ci-dessus de la malade, faite à son entrée dans la dite clinique, avant le traitement par l'alcool, on voyait une belle image hydro-aérique circulaire et régulière, arrondie, à « contours tracés au compas », due à un kyste hydatique de la partie moyenne du poumon droit, suppuré. L'histoire de cette jeune fille est la suivante : une vingtaine de jours avant son hospitalisation a été brusquement prise, en pleine santé, d'un point de côté intense vers la base pulmonaire droite, toux, expectoration et température à 38°,5, signes que le médecin traitant a mis sur le compte d'une broncho-pneumonie aiguë qu'il a traitée comme telle jusqu'au jour où, ayant soupçonné une suppuration pulmonaire, il l'a fait transporter à l'hôpital « Evangelismos ».

Au point de vue examen clinique, les signes stéthacoustiques consistaient à un peu de submatité avec respiration soufflante vers la partie moyenne du poumon droit. Du côté du cœur et des autres organes, rien à noter. Une légère anémie à 3 820 000 globules rouges avec 5 300 globules blancs. Les urines ne contenaient ni sucre ni albumine.

Avant de soumettre la malade à une nouvelle série d'injections et pour laisser un petit

intervalle entre elles, nous avons refait une actinographie des poumons. Notre surprise a été la même de ne plus retrouver sa belle image hydro-aérique antérieure, si ce n'est que quelques vestiges, comme l'indique la nouvelle actinographie de notre service.

Comme chez le premier malade, chez celle-ci aussi l'état général s'est relevé, la malade a grossi et en très bon état quitta l'hôpital.

Ces deux cas ne permettent pas évidemment de formuler des conclusions hâtives. Mais il semble que cette méthode, dans certaines conditions, agit d'une façon certaine, comme dans nos deux cas, où l'action de la méthode ne peut être mise en doute, puisque la guérison a été obtenue en quinze jours seulement.

ACTUALITÉS MÉDICALES

La prophylaxie chimique de la poliomyélite par le sulfate de zinc.

La prophylaxie de la poliomyélite est un problème qui, depuis plusieurs années, a suscité les travaux de nombreux chercheurs sans que jusqu'à présent une solution satisfaisante ait été trouvée.

La vaccination, en particulier, n'a pas donné de résultats bien concluants ; le sérum, administré plusieurs jours avant l'inoculation, n'a pas permis de réduire la sévérité de la maladie expérimentale du singe ; l'administration du sérum par voie nasale n'est pas plus efficace. Aussi, A. W. Schultz et L. D. Gebhardt (*The Journ. of the americ. med. Assoc.*, 26 juin 1937), après avoir prouvé la porte d'entrée pratiquement toujours nasale du virus et son cheminement par voie nerveuse, le long des voies olfactives, ont-ils pensé que la méthode prophylactique la plus logique consistait à modifier, par un agent chimique approprié, la perméabilité de la muqueuse olfactive au virus. Après de multiples essais, ils se sont adressés au sulfate de zinc, dont la valeur protectrice leur a paru tout à fait remarquable ; ils ont traité par cette méthode plus de 240 singes et les ont comparés à près de 300 témoins. La pulvérisation intranasale pendant deux ou trois jours successifs d'une solution de sulfate de zinc à 1/100 dans du sérum physiologique protège à peu près tous les animaux soumis un mois après à une inoculation intranasale mortelle chez 90 p. 100 des témoins. Les pulvérisations de sulfate de zinc protègent même l'animal contre des instillations répétées toujours mortelles chez les témoins.

Aussi les auteurs pensent-ils qu'une telle technique pourrait être appliquée avec profit à l'homme en cas d'épidémie, à condition d'adjoindre au sulfate de zinc un anesthésique local. La technique d'une telle administration est précisée par M.-M. Peet, D.-H. Echols et H.-S. Richter (*The Journ. of the americ. med. Assoc.*, 26 juin 1937), qui recommandent la pulvérisation dans les fosses nasales d'une solution contenant 1 p. 100 de sulfate de zinc, 1 p. 100 de pantocaïne et 0,5 p. 100 de chlorure de sodium ; la solution doit être appliquée directement sur l'aire olfactive à l'aide d'un pulvérisateur spécial et sous le contrôle de la vue ; l'application ne peut donc être faite que par un spécialiste expérimenté.

Jean Lereboullet.

Traitement des fistules vésico-vaginales.

Si le nombre des fistules vésico-vaginales d'origine obstétricale tend à devenir beaucoup plus rare aujourd'hui, il est encore donné d'en voir un certain nombre d'origine opératoire, en particulier après les hystérectomies élargies pour cancer.

C.-P. André (de Nancy), dans son important et très documenté rapport au Congrès de gynécologie, étudie en détail le traitement de cette pénible infirmité. (*Gynécologie et Obstétrique*, août 1937). Certes, il existe encore, dans certaines régions de la Russie soviétique, où l'instruction médicale est particulièrement arriérée, un bon nombre d'énormes fistules obstétricales d'une cure très difficile. Ces cas sont d'une réparation très difficile et parfois impossible. On peut essayer alors les procédés avec interposition du col ou du corps de l'utérus, le colpocléisis, simple pis-aller, ou la dérivation des urines (dérivation cutanée iliaque de Papin de préférence à l'implantation colique).

Mais, dans l'ensemble, les fistules sont de taille moyenne, 1 ou 2 centimètres de diamètre, et justiciables de traitements plus simples et plus satisfaisants.

Deux grands groupes d'interventions, suivant qu'on a affaire aux gynécologues ou aux urologues : les uns préfèrent la voie vaginale, les autres la voie transvésicale.

La voie vaginale présente de grands avantages dans les fistules basses, c'est-à-dire la plupart des fistules obstétricales. Elle est sans gravité et, en cas d'échec, il suffit de recommencer.

La voie transvésicale, si employée à la suite de Marion, réussit presque toujours du premier coup : elle aura surtout les indications dans les fistules hautes, opératoires ou plus rarement obstétricales. Enfin, la voie transpéritonéo-vésicale, délicate et grave, permet la vérification des adhérences intestino-vésicales et leur traitement s'il y a lieu.

Ét. Bernard.

Septico-pyohémie ostéomyélitique.

Les discussions au sujet du traitement de l'ostéomyélite ne sont pas encore terminées. Jules Giraud apporte une très intéressante observation dans laquelle, malgré une série de foyers successifs et de multiples éléments de pronostic fâcheux, la guérison a été obtenue malgré ou grâce à l'abstention chirurgi-

cale (*Bulletin et Mémoires de la Société de chirurgie de Marseille*, janvier 1937, page 60).

Il s'agit d'un enfant de dix ans qui présente un syndrome de grande infection avec température aux environs de 41° et tuméfaction atrocement douloureuse de la hanche. Hémoculture positive (staphylocoque doré). Traitement par bactériophage et cuivre intraveineux, puis auto-vaccin et immuno-transfusion. La température descend un peu pendant qu'apparaissent de nombreux petits foyers suppurés et que diminue la hanche. Toutefois, une nouvelle hémoculture, seize jours après le début, est encore positive. Nouvelles localisations sur les gros et sur les petits os. Mais peu à peu tout s'arrange, les abcès n'étant traités qu'avec un minimum de dégâts et seulement après complète maturité.

Sans parler de guérison définitive, Jules Giraud estime que ce résultat est dû, avant tout, à l'abstention opératoire si recommandée actuellement.

ÉT. BERNARD.

Ulcères gastriques et duodénaux perforés.

On se rappelle l'enthousiasme, peut-être un peu excessif, suscité par les merveilleux résultats publiés à l'étranger sur les gastrectomies d'urgence pour ulcères perforés.

Il semble qu'on soit un peu revenu de cette thérapeutique et que, mises à part certaines conditions idéales rarement rencontrées, il soit souvent plus sage de s'en tenir à un traitement plus simple.

F. NEUMANN et P. HOUSSA (de Bruxelles) apportent une statistique de 78 cas dans lesquels ils n'ont pas pratiqué une seule gastrectomie (*Journal international de chirurgie*, juillet-août 1937, p. 383-384). Ils estiment, en effet, que, même lorsque l'opération est précoce, l'enfouissement simple donne une mortalité de beaucoup inférieure à la gastrectomie.

La gastro-entérostomie complémentaire semble actuellement abandonnée par tout le monde. D'une part, le rétrécissement du calibre pyloro-duodénal ne gêne qu'exceptionnellement la vidange de l'estomac. Par ailleurs, cette gastro-entérostomie, inutile à ce titre, l'est encore comme traitement de la maladie ulcéreuse, puisque 54 p. 100 des opérés de Neumann et Houssa ont été guéris définitivement. 12 p. 100 seulement ont dû subir une gastrectomie secondaire.

En résumé : simple suture renforcée par une épiplooplastie, opération minima, pratiquable à toute heure et sans équipe chirurgicale entraînée. Procédé peu brillant, certes, mais couronné de plus de 50 p. 100 de guérisons définitives et qu'il sera toujours temps, plus tard, de compléter par une large exérèse.

ÉT. BERNARD.

Du traitement de l'incontinence d'urine chez la femme.

Le rapport présenté au Xe Congrès de gynécologie (octobre 1937) par MURET et O.-J. RAPIN (de Lausanne) est une remarquable mise au point d'une question qui intéresse autant les gynécologues que les urologues (*Gynécologie et Obstétrique*, tome XXXVI, n° 2, août 1937, p. 81-113).

Les auteurs n'étudient, évidemment, que l'incontinence d'origine uretérale et uniquement celle liée à la procidence de la paroi vagino-urétrale au niveau du sphincter.

Ils rappellent l'expérience de Jeanneret-Minkine : lorsque, sur le cadavre, on exerce une traction sur la muqueuse vaginale au niveau du col vésical, on observe un écoulement d'urine immédiat ; il ne sort rien, au contraire, si on étire la muqueuse plus haut ou plus bas.

Les deux grandes causes de l'incontinence sont : la procidence de la paroi vaginale antérieure au niveau de la région sphinctérienne et, d'autre part, certaines déchirures musculaires du sphincter ou de la vessie. Ces dernières, conséquences traumatiques de l'accouchement, sont très rares dans certaines régions et le deviendront encore plus avec la diminution des forceps difficiles en faveur de la césarienne.

Le traitement le plus simple et le plus généralement utilisé consiste à pratiquer, au cours de la colporraphie antérieure, la suture large, aussi étendue que possible, des tissus avoisinant la région sphinctérienne mise à découvert. Naturellement, l'opération doit être complétée de la myorraphie des releveurs. A côté de ce procédé, il existe de multiples variétés d'interventions réalisant le capitonnage de la région urétrale et la suspension de l'urètre.

Les résultats éloignés sont dans l'ensemble très satisfaisants, et on obtient généralement un pourcentage fort élevé de guérisons.

ÉT. BERNARD.

L'hormone hypophysaire dans le traitement de quelques maladies cutanées.

On a déjà souligné l'action de l'hypophyse sur les alopécies. G. PIGHINI (*Il Policlinico, Sez. pratica*, 5 juillet 1937) a traité par des injections répétées d'une émulsion fraîche et phéniquée d'hypophyse de bœuf toute une série de dermatoses. Il a traité ainsi 11 cas d'alopécie extrêmement accentuée du type peladique, avec de larges acnés occupant, dans plusieurs de ces cas, tout le cuir chevelu. Il a obtenu 7 guérisons complètes, 2 améliorations chez des malades qui furent ensuite perdus de vue, et n'a noté qu'un échec. Sur 4 cas d'acné vulgaire, 2 sont guéris et 2 notablement améliorés. Un cas d'acné rosacé a complètement guéri. L'association au traitement hypophysaire d'un traitement thyroïdien et iodé très doux, destiné à protéger la thyroïde contre une stimulation thyréotrope excessive, semble avoir été utile. En tout cas, les résultats obtenus sont fort encourageants, et il semble que ce traitement mériterait d'être essayé sur une plus vaste échelle.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — IMPRIMERIE CRÉTÉ, CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES DES ENFANTS EN 1937

PAR

P. LEREBOULLET et **Fr. SAINT-GIRONS**
Professeur à la Faculté de médecine de Paris, Médecin de l'Hospice des Enfants-Assistés. — Médecin adjoint de l'hôpital Saint-Joseph, Assistant de l'Hospice des Enfants-Assistés.

Il devient de plus en plus difficile de grouper en une revue l'ensemble des travaux pédiatriques publiés au cours de l'année, tant ils sont nombreux, du fait de la multiplication des revues spéciales françaises ou étrangères et des divers congrès pédiatriques qui, chaque année, sont l'occasion de rapports importants et de discussions intéressantes.

L'année 1937, à cet égard, a été particulièrement féconde. Les congrès qui se sont succédé à l'occasion de l'Exposition, tels le *Congrès de psychiatrie infantile*, le *Congrès de l'Association internationale de protection de l'enfance*, les *Journées nationales de la Mère et de l'Enfant*, ont facilité la discussion de nombre de questions qui intéressent directement le médecin d'enfants. Les *Journées médicales de Paris*, qui ont provoqué une complète mise au point de la question des hormones et, sous l'impulsion du professeur Carnot, amené la publication d'un exposé d'ensemble des *Régulations hormonales*, ont donné nombre d'aperçus nouveaux sur la croissance et l'évolution pubertaire. Ce même sujet de la puberté et des troubles organiques et psychiques qui peuvent l'accompagner a été traité en juillet dans une journée spéciale de la *Société de pédiatrie*. Enfin et surtout, les trois réunions pédiatriques internationales qui ont eu lieu à Rome à la fin de septembre, à elles seules, mériteraient une large place dans cette revue. Fort heureusement, les comptes rendus qu'en a donnés ou que donnera *Paris médical* de ces multiples réunions remédieront à l'impossibilité devant laquelle nous nous trouvons d'en donner un aperçu d'ensemble. Nous devons, comme chaque année, nous limiter à l'exposé de quelques sujets plus particulièrement actuels. Les articles qui suivent notre revue sont, pour la plupart, consacrés d'ailleurs à quelques-unes des questions qui ont été débattues cette année. Avant d'aborder l'exposé de notre revue, nous devons rappeler enfin les leçons, si pleines d'aperçus nouveaux et curieux, que le professeur Michalowicz, de Varsovie, est venu faire à la Faculté de médecine de Paris en juin dernier. Consacrées à l'étude de la *colite des jeunes enfants* et à la *classification des troubles gastro-intestinaux chez le nourrisson*, elles seront prochainement publiées, et nous ne pouvons qu'évoquer ici le légitime succès qui a accueilli l'éminent pédiatre polonais.

Hygiène de l'enfance.

Si l'on devait juger les progrès de l'hygiène de l'enfance par l'importance et le nombre des discussions auxquelles elle donne lieu, on pourrait conclure que l'année 1937 a été, à ce point de vue, privilégiée. De multiples côtés se sont tenus des congrès, des conférences consacrées à étudier divers aspects des problèmes que soulève la protection de l'enfant et surtout du jeune enfant. De longues études lui ont été consacrées et partout a été proclamée la nécessité d'une organisation bien adaptée permettant le développement physique et moral de l'enfant. Les méthodes d'un pays à un autre ont quelque peu différé, mais le but restait le même, et les obstacles, hélas! se sont retrouvés eux aussi à peu près les mêmes. C'est une des conclusions les plus nettes des réunions récentes de voir que partout les mêmes difficultés s'opposent à des réalisations effectives. Elles dépendent en effet en grande partie moins des pouvoirs publics et des lois, des œuvres multiples et des animateurs et animatrices de ces œuvres que de l'évolution même des esprits et des mœurs. C'est ce que font ressortir très justement MM. Franceschini et Hazemann au début de l'intéressante étude qu'ils consacrent à la *protection de l'enfance dans le département de la Seine et au rôle des infirmiers visiteurs* (*Revue médico-sociale de l'enfance*, novembre et décembre 1936). Ils rappellent que, « dans la lutte plus ou moins ouverte opposant l'individu à la société, c'est trop souvent le chaînon intermédiaire qui est brisé : la *famille* fait les frais de l'opération, le foyer ne peut plus subsister et l'avenir du pays se trouve compromis, puisque c'est l'enfant, né ou à naître, qui est atteint. *La famille physiquement, intellectuellement et moralement saine est tout aussi indispensable pour l'individu que pour la société*; sans famille saine et heureuse, pas de société possible, d'autant plus que c'est la matière première de la société qui vient à faire défaut ». « Le service social, disent-ils plus loin, s'est donné pour tâche la *reconstruction et le maintien de la famille...* D'une manière générale, son action ne sera profonde et durable que si ses agents, les infirmières visiteuses, abordent le problème sous l'angle de la famille et non pas — sauf exception — sous l'angle de telle ou telle spécialité. Ceci est d'autant plus vrai qu'il s'agit du service social de l'enfance. On a pu écrire que l'hygiène et l'assistance

constituent les deux modes d'action du service social, dont le but est le plein épanouissement physique, intellectuel et moral de l'individu dans le cadre familial et pour la société. » Ce rôle *des infirmières visiteuses*, complexe et capital, fort bien défini par MM. Franceschini et Hazemann, a été l'objet, comme je le rappelais, de multiples discussions cette année, et très significative est celle qui a eu lieu, il y a quelques jours, à Rome, à la VIe Conférence de pédiatrie préventive, où la plupart des orateurs, venus d'Italie, de Suède, du Danemark, d'Allemagne, de France, de Belgique, de Suisse, ont, tout en affirmant la nécessité et les effets bienfaisants des visites à domicile, déploré les visites successives que, du fait des lois et de la multiplicité des institutions publiques et des œuvres privées, recevaient les familles; tous ont proclamé la nécessité d'une *coordination* et la supériorité de la formation d'*infirmières polyvalentes* pénétrant seules au foyer familial, tout en faisant appel aux services spécialisés lorsqu'il en est besoin. Cette coordination, elle est fort difficile en l'état actuel, mais non impossible. Mme Gillet et Mlle de Hurtado relatent, dans une fort intéressante étude parue dans ce numéro, l'effort tenté et réussi dans le XIIIe arrondissement. Elles mettent en lumière toutes les difficultés qu'il y avait à vaincre, venant moins des œuvres que des lois, des institutions et organisations publiques entre lesquelles trop souvent existent des cloisons étanches. Celles-ci ont été dénoncées d'ailleurs par MM. Franceschini et Hazemann, qui montrent clairement combien de démarches superposées sont provoquées par les enquêtes à faire pour les secours prévus par l'État, le département, la commune, les œuvres privées; combien d'autres sont nécessitées par le contrôle et la surveillance hygiénique des familles obtenant des secours, par la surveillance des enfants assistés et secourus, etc. Si, grâce à une bonne organisation, comme celle tentée dans le XIIIe arrondissement, on peut faire tomber la plupart des doubles emplois, il suffit de réfléchir un peu aux multiples difficultés ainsi vaincues pour comprendre combien le but est encore difficile à atteindre partout. Du moins est-il clairement précisé, et les conclusions des récentes discussions de Rome rejoignent, sur la nécessité d'une telle organisation, celles de l'article de Mme Gillet et de Mlle de Hurtado. Ces conclusions reconnaissent, en effet, « que les infirmières visiteuses sont dans tous les pays un facteur indispensable de la lutte contre la morbidité et la mortalité infantiles. C'est par elles, et en collaboration avec le médecin, que peuvent être assurés l'éducation hygiénique des mères et les soins des enfants, la surveillance de ceux-ci tant dans la période anténatale que dans la première enfance et la période scolaire.

« Il est désirable que les visites de multiples assistantes soient réduites et que, selon les possibilités de chaque pays, la visite au foyer familial soit le fait d'une assistante polyvalente, ayant reçu une formation technique complète, notamment en hygiène infantile. Grâce à une organisation administrative variable selon les pays, cette assistante serait en liaison avec les assistantes spécialisées qui à l'hôpital, à l'école, dans les centres de lutte contre la tuberculose et les autres fléaux sociaux ont à intervenir dans chaque cas particulier.

« Ce rôle des infirmières visiteuses doit être reconnu par l'État, sanctionné par son appui financier et nécessite l'accord complet des œuvres privées et des institutions publiques pour que l'organisation de l'assistance à domicile ainsi conçue donne partout les résultats souhaités. »

Ces quelques citations montrent à quel point les préoccupations sont les mêmes dans les divers pays. En France, c'est dans ce sens que s'exerce depuis quelques mois l'effort de ceux qui ont la charge d'organiser l'hygiène publique. Ce n'est pas dans cette revue qu'il y a lieu d'insister sur les initiatives prises par les ministres qui se sont succédé à la Santé publique, et particulièrement par M. Sellier qui, avec vigueur, s'est attaché à poursuivre « une politique rationnelle d'organisation sanitaire et de protection sociale ». Rappelons seulement que, fervent partisan du service social, convaincu de l'influence morale et de l'effort persuasif de la visiteuse, il a maintes fois démontré éloquemment ce qu'on peut en attendre dans la protection de la famille. Et il s'est efforcé de coordonner l'action de l'ensemble des œuvres, rappelant aux organisations publiques et privées leur devoir de travailler parallèlement, dans le même sens, au même but. Les circulaires successives qui ont provoqué l'union des institutions privées et abouti, dans la Seine et dans la plupart des départements, à la création des *unions des institutions privées de protection de la santé publique et d'assistance sociale* ont eu leur exécution facilitée par la bonne volonté et le désir d'entente de ces institutions. Parallèlement ont été formés des *comités de coordination* départementaux où, sous la présidence du préfet, sont appelés à collaborer les représentants des services publics et les représentants qualifiés des œuvres privées. Ce n'est pas encore le moment d'apprécier les résultats des efforts poursuivis, mais on ne peut que souhaiter que, selon le vœu exprimé par M. Sellier à l'assemblée générale de l'Office de protection de la Maternité et de l'Enfance de la Seine, en mars 1937, se développe « une organisation sociale qui laisse à chacun, à chaque famille

sa liberté totale de développement, à chaque individu la possibilité d'exercer ses facultés dans tel sens que ses conceptions et son effort personnel veulent le diriger, une organisation sur laquelle s'exercerait une surveillance, une protection sociale qui n'aurait aucun caractère d'autorité, qui s'exercerait par simple persuasion et par l'ascendant individuel de ceux et celles qui seraient appelés à en être les auxiliaires ».

Il faudra malheureusement encore bien du temps pour mettre au point une telle organisation, et, si nécessaire que soit la coordination, elle se heurtera moins encore aux difficultés que peut créer la multiplicité des œuvres qu'à celles soulevées par les obligations légales, les réglementations diverses, l'intrication des services publics appelés à surveiller et à contrôler l'hygiène infantile. Les *Journées nationales de service social* qui, sur l'initiative du *Comité français de service social*, viennent d'être consacrées le 23 et le 24 octobre à l'étude du rôle du service social et de l'importance respective des assistantes polyvalentes et des assistantes spécialisées. La discussion a montré la possibilité d'une coordination meilleure et aussi le danger de formules trop absolues.

Sur bien des points particuliers, il y aurait encore lieu de s'arrêter ; l'organisation des *colonies de vacances*, des *centres climatiques pour enfants*, des *collectivités de jeunes enfants* ont été l'objet de nombreux travaux et de circulaires officielles importantes. Une réunion s'est tenue à Genève, en décembre 1936, pour fixer les *méthodes d'application de l'état de nutrition des écoliers*. A cette réunion, MM. Nobécourt et Vitry ont apporté un rapport fort intéressant sur les méthodes cliniques à employer (examen des caractères extérieurs, mesures anthropométriques, examen des organes et appareils), et leur étude peut être consultée avec profit (*Revue médico-sociale de l'enfance*, n° 6, 1936). M. Milhaud a consacré à l'appréciation de la valeur physique de l'enfant, à l'influence du milieu social de la croissance d'utiles exposés (*Revue française de puériculture*, n° 4, 1936).

L'*alimentation aux diverses périodes de l'enfance*, dans la première année de la vie (nous en parlons plus loin), à l'âge scolaire, au moment de la puberté, a été l'objet de travaux et discussions fort importants, au premier rang desquels ceux de M. Lesné et de M. J. Huber. La *prophylaxie du lait* et la nécessité d'assurer à l'enfant, bien au delà de la première année, un lait propre et sain ont été l'occasion de nouvelles discussions. La valeur et la nécessité d'une pasteurisation préalable ont été au premier plan de ces discussions. Puissent-elles assez vite comporter des solutions pratiques et efficaces !

Signalons, enfin, l'insistance avec laquelle de toutes parts on se préoccupe de la *protection de l'enfance dans les milieux ruraux*. MM. Lesage et Cruveilhier ont souligné (en se basant sur d'importantes statistiques) les *conséquences fâcheuses de l'abandon de l'allaitement maternel à la campagne*. Après eux, M. Caluet a apporté, dans une importante et intéressante thèse, le même cri d'alarme (*Thèse de Paris*, 1936). Il a montré que, dans toutes régions rurales de la France, on assiste à un abandon croissant de l'allaitement maternel, surtout dans la vallée du Rhône, la Provence, le Béarn, la région parisienne ; les causes en sont l'hypogalactie, le travail des paysannes et les facteurs d'ordre moral. Il faudrait, pour lutter contre cette régression de l'allaitement maternel, répandre largement des articles comme celui de P. Desfosses (*Presse médicale*, 17 avril 1937), dans lequel il envisage les avantages de l'allaitement maternel du point de vue alimentaire, du point de vue morphologie de l'enfant et physiologie de la respiration et du langage, enfin du point de vue psychologie individuelle, familiale et sociale.

D'une manière plus générale, le sort de l'enfant dans les campagnes a préoccupé, en France et hors de France, tous ceux qui s'occupent d'hygiène de l'enfance. La question est au premier plan des discussions des organisations de protection de l'enfance, car il semble bien que, de ce côté, beaucoup soit à faire. Les bons résultats obtenus partout où existent une surveillance et un contrôle de la santé du nourrisson (comme dans les centres d'élevage surveillé, comme dans l'organisation actuelle des pupilles du département de la Seine) montrent qu'une organisation adaptée est possible. A juste titre, nous nous efforçons actuellement de perfectionner l'assistance à l'enfance dans les grands centres urbains. Il est désirable, il est possible que la protection de l'enfance à la campagne soit poursuivie avec le même effort et que l'éducation du milieu familial puisse être entreprise avec méthode et ténacité. Elle devrait coïncider avec l'effort poursuivi en vue d'une natalité meilleure, dont M. Boverat, avec toute sa foi communicative, entretient nos lecteurs dans ce numéro.

Diététique du nourrisson.

Lait de femme. — La disparition presque complète des nourrices mercenaires pose un problème angoissant lorsqu'on se trouve en présence d'un nourrisson que sa mère ne peut allaiter et qui ne supporte pas les divers laits de vache essayés. Voici longtemps que, en France et dans les autres pays, on a donné aux débiles et aux hypotrophiques hospitalisés dans les crèches ou les pou-

ponnières, et avec d'excellents résultats, le lait de mères nourrices habitant ces établissements et nourrissant en partie leur propre enfant. L'organisation créée, grâce à l'initiative du professeur Marfan, aux Enfants-Assistés a fait ses preuves. Il était toutefois impossible de procurer du lait de femme à un nourrisson habitant dans sa famille. C'était la préoccupation qui avait inspiré la campagne faite dans le public en faveur des *donneuses de lait* et qui a provoqué la création au ministère de la Santé publique d'une commission chargée de fixer les conditions de création de centres assurant la distribution du lait de femme aux nourrissons qui peuvent en avoir besoin. Sans doute, il y a longtemps que hors de France, en Chine notamment, existe un marché de lait féminin et que certains pays de race blanche ont suivi cet exemple, comme l'exposent J. Comby (*Arch. de méd. des enfants*, janv. 1937) et I. Nasso (*La Pediatria*, mars 1937). De tels organismes (Lactarium) existent depuis 1919 à Magdebourg, depuis 1922 à New-York, depuis plusieurs années à Tourcoing, à Montevideo, à Buenos-Aires, à Erfurt, Berlin, Munich ; mais, comme l'a montré la circulaire ministérielle de mars 1937, appuyée sur les conclusions de la commission citée plus haut (*Le Nourrisson*, juillet 1937), l'organisation de tels centres doit être soumise à certaines règles, et il ne s'agit, au surplus, que d'une méthode d'exception « à ne mettre en œuvre que sur avis motivé du médecin et dans des cas où les circonstances particulières le nécessitent. Les donneuses ne peuvent être choisies qu'après examen médical complet (y compris la réaction de Bordet-Wassermann), deux mois au minimum après leur accouchement, ne peuvent donner que l'excédent du lait destiné à leur propre enfant et doivent être régulièrement surveillées. Elles reçoivent une indemnité convenable et leur lait doit être vendu assez cher, afin qu'il puisse être distribué gratuitement aux mères nécessiteuses.

Nous n'avons pas à insister sur toutes les conditions de cette organisation assez délicate, qui a pu être réalisée à Paris à la clinique Baudelocque, dans le service du professeur Couvelaire, et sur laquelle M. Lacomme et M. Briand ont publié récemment d'intéressants articles (Lacomme, *Revue française de puériculture*, n° 1, 1937, et Briand, *Le Nourrisson*, juillet 1937). Il est certain que de tels centres peuvent et doivent rendre des services à condition qu'ils soient organisés avec méthode et bien surveillés.

Lait acidifié. — L'emploi de cet aliment, dont nous avons l'an dernier indiqué la technique avec détails, s'est beaucoup étendu surtout depuis que cet emploi a été facilité par une préparation commerciale de lait en poudre (pélargon). M. L. Babonneix a cependant été frappé de la fréquence des vomissements chez les nourrissons qui l'ingéraient (*Soc. de pédiatrie*, mars 1937) ; M. Marfan a présenté quelques remarques critiques et posé des questions précises (*Le Nourrisson*, mai 1937) auxquelles ont répondu (*Le Nourrisson*, septembre 1937) A. Bohn, P. Gautier, L. Exchaquet ; de ces mémoires, de celui de P. Röhmer et Mlle R. Chapelo (*Réunion pédiatrique de l'Est*, 4 juillet 1936), de la thèse de A. Cardiacos reposant sur 14 observations du service de P. Nobécourt (Paris, 1937), des constatations que nous avons pu faire respectivement à l'hospice des Enfants-Assistés et à l'hôpital Saint-Joseph, il est possible de tirer des conclusions solides et concordantes. Deux inconvénients peuvent être opposés au lait acidifié : son prix plus élevé que celui des autres laits modifiés et la complexité de sa préparation, qui nécessite un battage soigneux avec un fouet à crème stérilisé. Par ailleurs, ses avantages sont nombreux ; sa digestibilité est parfaite, malgré sa teneur élevée en graisse et autres éléments énergétiques et plastiques, parce qu'il y a prédigestion de la graisse et de la caséine dans un lait dont le *p*H est tombé de 6,9 à 4,8, parce qu'il est homogénéisé par suite du battage et de l'addition de 1,5 à 2 p. 100 de crème de riz qui favorise la suspension des graisses et des matières protéiques. Il n'y a pas d'inconvénient à employer la posologie qui a été recommandée (15 à 20 gr. de crème de riz et 50 gr. de sucre dans 900 cc. d'eau ; cinq minutes d'ébullition ; laisser refroidir au-dessous de 40° et ajouter 14 mesures, soit 140 gr. de lait en poudre ; battre énergiquement au fouet à crème jusqu'à obtention d'une crème homogène). A. Bohn avance même que cette formule est meilleure, car elle donne un *p*H de 4,8 tandis que celui-ci est, avec 10 mesures de lait, très supérieur à 5, ce qui est moins favorable du point de vue digestibilité. Il n'est du reste pas nécessaire de donner au nourrisson les quantités habituelles par biberon, étant donné que le lait acidifié ainsi préparé représente 950 à 1 000 calories au litre au lieu de 650 à 700 ; mais, contrairement à ce qui se passe avec les autres laits, une ration initiale trop forte n'a pas d'autre inconvénient que de donner lieu à une augmentation pondérale trop rapide, et il est toujours temps de diminuer ensuite la ration en suivant les indications de la balance et en donnant au besoin un supplément d'eau en dehors des repas.

Le cuivre dans les différents laits. — Ed. Lesné, Zizine et Briskas ont déterminé la teneur en cuivre de divers laits. Chez la vache et la chèvre, elle varie selon l'alimentation, augmentant au printemps, lors de la consommation des four-

rages frais, riches en cuivre. Le lait de femme, plus riche que celui des espèces animales, a une teneur variable selon l'époque de la lactation : très élevé dans le colostrum (1 mgr,23 à 0 gr,75 par litre), le cuivre diminue ensuite progressivement, surtout après le huitième mois. Il y aurait donc une carence en cuivre comme en fer, le foie ayant épuisé ses réserves, si l'on ne donnait pas au nourrisson des végétaux et des fruits (*Soc. de pédiatrie de Paris*, 17 novembre 1936).

La vitamine C dans les laits concentrés et dans les laits en poudre. — Le travail d'Aug. Schmidt repose sur plus de 1 200 titrages effectués dans le laboratoire du professeur Fleisch, de Lausanne, par la méthode de Tillmans, sur des laits achetés *frais* dans divers pays : Suisse, France, Italie, Autriche, Allemagne, Angleterre, Russie, États-Unis. L'auteur a étudié 29 laits concentrés non sucrés, 32 laits sucrés et 19 laits en poudre. Il y a presque toujours, dans la fabrication de ces laits une perte en vitamine C par rapport au lait frais mais cette perte est faible (10 à 13 p. 100) dans les fabrications modernes perfectionnées, ne dépassant pas celle qui résulte de la simple ébullition (*Arch. de méd. des enfants*, juillet 1937). On a discuté la question de savoir si la teneur en vitamine C du lait de vache augmente ou non avant la saison du pacage ; F. Heinz, par la méthode au bleu de méthylène de Martini et Bonsignore, a constaté que le taux de la vitamine C est élevé en hiver (0,85 à 1,8) et baisse en mars-avril, avant le pacage (0,58 à 1,68). Chez la femme, on trouve dans les mêmes périodes 4,4 et 2,7 (*Klinische Wochenschrift*, 12 septembre 1936).

Les substances alimentaires irradiées. — La vitamine D existe dans un petit nombre d'aliments : jaune d'œuf, lait, poissons, mollusques et quelques végétaux, et, de plus, sa teneur varie avec l'alimentation et le genre de vie des animaux, plus abondante en été qu'en hiver. On a vu que certaines substances alimentaires exposées aux rayons ultra-violets acquéraient un pouvoir antirachitique et contenaient le facteur D : mais cette *vitaminisation artificielle* du lait, des farines, des pâtes, du sucre, du chocolat peut présenter des inconvénients, comme l'indique Ed. Lesné (*Acad. de méd.*, 22 décembre 1936) : hypervitaminose, déséquilibre, toxicité ; il faut donc éviter la méthode aveugle que serait l'emploi systématique d'aliments irradiés ; *il faut que ces aliments soient vendus uniquement en pharmacie, sur prescription médicale, sous la surveillance biologique des pouvoirs compétents.*

Les besoins alimentaires dans la première année de la vie. — Cette question capitale et souvent débattue a été l'objet, en décembre 1936, d'une importante discussion de médecins experts pédiatres, à l'organisation d'hygiène de la Société des Nations, à Genève. L'un de nous était chargé du rapport français. Les conclusions qui ont été adoptées ont été publiées de divers côtés, et notamment exposées par l'un de nous (*Académie de médecine*, 10 janvier 1937 ; *Nourrisson*, mai 1937). Des travaux sur le même sujet ont été publiés depuis (P. Lereboullet, *Progrès médical*, 9 octobre et 11 septembre 1937 ; P. Giraud, *Presse médicale*, 2 janvier 1937 ; Mme G. Dreyfus, *Soc. Annales médico-chirurgicales*, juin 1937). Ils arrivent tous sensiblement aux mêmes conclusions : supériorité de l'allaitement maternel ; nécessité d'adapter la ration aux besoins individuels du nourrisson ; diminution de la ration de lait après le sixième mois : elle sera de 500 à 800 grammes et n'atteindra jamais le chiffre classique maximum d'un litre ; nécessité de donner la vitamine C à partir de trois mois et la vitamine D en cas de carence solaire, et d'administrer du fer chez les prématurés et les jumeaux ; les céréales seront données en petite quantité (5 à 10 gr. par jour) avant six mois et ensuite à doses plus fortes (15 à 25 gr.) ; les légumes (épinards, carottes, pommes de terre) seront permis un mois après les céréales ; les œufs peuvent être donnés à la fin du deuxième semestre ; le bouillon de viande peut servir à préparer les bouillies de céréales ; les prématurés ont besoin d'une ration proportionnellement plus forte en aliments, en vitamine D et en fer ; on peut admettre avec P. Giraud qu'il y a une tendance à espacer les repas beaucoup plus vite qu'autrefois ; mais il est impossible d'accepter comme définitive l'opinion émise par cet auteur que « l'allaitement maternel est en voie de disparition dans la société actuelle ».

Nous voyons encore journellement cet allaitement pratiqué avec succès dans tous les milieux, et il reste supérieur à tous les autres modes d'allaitement. Les critiques formulées récemment à son égard par M. Maurice Renaud (*Revue critique de pathologie et de thérapeutique*, mars-avril 1937) sont, pour le moins, surprenantes, quand il soutient que « les plaidoyers pour l'allaitement au sein ont toujours été plus sentimentaux que rationnels » et que « puisque notre civilisation conduit au règne de l'artifice, le rôle de la médecine n'est sans doute que de régler l'artifice et de le rendre aussi raisonnable que possible ». Les conclusions de Genève, que ce dernier auteur critique, sont raisonnables et, sans nier les progrès de l'allaitement artificiel, retiennent la supériorité de l'allaitement maternel complet ou mixte dans les six premiers mois, tout en estimant qu'après six mois le régime peut et doit être élargi. Ces conclusions sont celles de la plupart des méde-

cins qui ont la charge de consultations de nourrissons et qui voient les résultats d'une alimentation dirigée ainsi, laquelle ne demande pas aux mères soucieuses de la santé de leur enfant un effort impossible à accomplir.

Maladies du nouveau-né.

Apnée du nouveau-né. — Presque toujours accompagnée de cyanose, l'apnée paraît plus fréquente qu'il ne le semblait, si l'on en juge par le nombre des faits publiés récemment. G. Lefebvre en a observé 6 cas, de préférence, mais non toujours, chez des prématurés ou des débiles ; l'apnée se manifeste par des accès plus ou moins fréquents ; à la fin de l'accès, lorsque la respiration se rétablit, elle est forte, irrégulière, fréquente et prend parfois le rythme de Cheyne-Stokes ; il y a souvent hypothermie pendant l'accès et les heures qui suivent ; dans aucun cas l'auteur n'a relevé de signes d'une lésion des centres nerveux, comme convulsions, contractures, paralysie, somnolence, agitation, immobilité du regard (*Écho médical du Nord*, 27 déc. 1936). L. Ribadeau-Dumas et Gharib ont vu une fois la grippe être à l'origine d'accès durant plusieurs minutes ; R.-A. Marquézy et Bernard-Dreyfus ont suivi un enfant de quatorze jours qui, pendant trente-six heures, a fait toutes les dix minutes un accès d'apnée suivi de cyanose et a fini par guérir ; M. Lelong, dans un cas de cet ordre, a constaté à la radiographie une opacité du lobe supérieur du poumon droit analogue à celle de l'atélectasie ; dans le cas de H. Grenet, les accès ont succédé à des troubles digestifs. R. Debré, M. Lelong rapportent également des cas du même ordre (*Soc. de pédiatrie*, avril 1937). Du point de vue pathogénique, les auteurs sont unanimes à admettre l'existence d'une hémorragie méningée, même si la ponction lombaire ne révèle aucune anomalie du liquide céphalo-rachidien. Le traitement consiste à provoquer un réflexe inspirateur en excitant la base du thorax ; la lobéline en injection, les inhalations de carbogène ou, mieux, de gaz carbonique semblent avoir sauvé plusieurs petits malades, mais le pronostic de ces cas reste fort grave.

Hémorragies méningées du nouveau-né. — Elles ont fait le sujet d'un rapport de Marc Rivière à la Société de médecine infantile de Bordeaux (*Bulletin*, 1937, 2). Laissant de côté les hémorragies microscopiques, sans histoire clinique, il estime qu'on voit cet accident dans 1 p. 100 de tous les accouchements ; l'étiologie est dominée par, d'une part, la syphilis et la prématurité, souvent liées l'une à l'autre ; d'autre part, le traumatisme obstétrical. Leur pronostic immédiat est grave, la mortalité dépassant 35 p. 100 ; mais le pronostic éloigné est beaucoup moins sombre depuis que l'on pratique la ponction lombaire répétée en assurant l'hémostase par les injections de sérum hémostatique ou de sang maternel.

Petites épidémies de diphtérie chez le nouveau-né. — En deux ans, L. Devraigne a observé quatre de ces épidémies à la Maternité de l'hôpital Lariboisière : la première de 20 cas avec 3 décès ; a seconde de 17 cas dont 2 mortels ; la troisième a frappé 6 nourrissons dont aucun ne succomba ; enfin, dans la quatrième, il y eut un seul décès sur 11 malades, soit au total 54 cas et 9 morts avec une mortalité de 16 p. 100. Les décès se sont surtout produits chez les enfants de poids inférieur à la normale, prématurés et débiles, issus d'albuminuriques, éclamptiques, bacillaires, syphilitiques. La contamination s'est faite par des visiteurs et par des infirmières. Il n'a été observé que des diphtéries nasales ; l'affection a été insidieuse avec courbe de poids stationnaire, anorexie, abattement, coryza unilatéral, gorge rouge sans fausse membrane ni adénopathie ; si la diarrhée ou une complication pulmonaire survient, avec ou sans température, l'enfant, très pâle ou cyanosé, dysentérique, meurt, surtout s'il est prématuré. L. Devraigne tire de ces faits deux conclusions : 1° Il faut rechercher le bacille diphtérique chez tout nouveau-né en apparence normal et normalement nourri dont la courbe de poids reste stationnaire ou qui présente un coryza purulent ; 2° Cette recherche s'impose également chez toute infirmière atteinte d'angine, chez tout enfant amené avec sa mère du dehors, surtout au cas de coryza (*Presse médicale*, 20 janvier 1937, et *Thèses d'Anna Kazakievicz et de Jean Caussade*, Paris 1936). L'usage régulier des instillations nasales d'arsénobenzènes selon la méthode préconisée par l'un de nous avec J.-J. Gournay reste au premier plan des moyens de lutte contre ces épidémies et permet l'isolement et la désinfection des narines de tous les nourrissons atteints ou suspects.

Le traitement des débiles congénitaux — Ce traitement est exposé en détail par M. Lust (*Rev. belge de puériculture*, déc. 1936). Il réprouve l'usage de la couveuse et préfère l'enveloppement ouaté recouvert au besoin de taffetas gommé dans une pièce maintenue entre 22 et 25° ; les boules d'eau chaude lui paraissent d'un usage plus sûr que le chauffage électrique. L'alimentation est la partie la plus importante du traitement des débiles : il leur faut un régime de valeur calorique élevée étant données leur assimilation médiocre, leur désassimilation excessive, leur thermogenèse imparfaite et leur croissance

rapide. La ration ne peut être fixée que par tâtonnement, mais l'on est amené souvent, pour obtenir une croissance satisfaisante, à donner non pas 100 calories par kilogramme, mais 150 à 200 ; le lait de femme est à peu près indispensable, et on a créé dans bien des villes des organismes fournissant du lait de femme aux débiles qui ne sont pas nourris au sein ; dans la plupart des pays ce lait est conservé à la glacière et consommé cru. En Allemagne, il est stérilisé à 100°, ce qui n'est pas sans inconvénient ; l'auteur préfère de beaucoup le lait frais conservé à la glacière ou même congelé à — 12° quand la récolte du lait de femme dépasse l'utilisation quotidienne ; pour compléter celui-ci, M. Lust donne la préférence au babeurre en poudre, soit maigre, soit demi-maigre ; on y ajoute la quantité convenable de glucides : le lactose est mal supporté ainsi que le saccharose à fortes doses ; l'auteur préfère un mélange de dextrine et de maltose, parfois même de glucose. Récemment, plusieurs auteurs se sont bien trouvés de l'emploi du lait acidifié. Dans la médication stimulante, M. Lust donne la préférence aux injections intrapéritonéales de sang faiblement citraté prélevé chez le père ou la mère à la dose de 20 centimètres cubes tous les deux jours. Il est toujours utile de donner des vitamines, le prématuré étant généralement en état de carence à ce point de vue. Il sera nécessaire de prendre les précautions les plus minutieuses pour éviter les infections rhino-pharyngées (isolement rigoureux, port de blouse et de masque par le personnel) et cutanées (emploi d'ouate et de talc stériles et de linge récemment repassé à chaud).

Érysipèle du nouveau-né. — L'emploi thérapeutique du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine a complètement modifié le pronostic d'une affection presque toujours mortelle auparavant ; le cas publié par P. Lereboullet, Gavois et J. Bernard est particulièrement démonstratif, car il concerne un nouveau-né de vingt jours entré à l'hospice des Enfants-Assistés avec un érysipèle généralisé à presque tout le corps, fébrile et accompagné de gangrène du scrotum et des tuniques sous-jacentes. L'action du médicament, sous forme de comprimés de rubiazol, a été immédiate, mais il faut souligner la nécessité où l'on s'est trouvé d'en donner de fortes doses (4 comprimés de 25 centigrammes par jour) pendant trois mois, toute suppression ou diminution de la dose employée entraînant une réapparition d'érythème et facilitant l'éclosion d'abcès à streptocoque (*Soc. de pédiatrie de Paris*, 17 nov. 1936, et *Thèse de Sidney Schwartz*, Paris 1937).

Maladies du nourrisson.

Malformations congénitales des voies urinaires et pyurie. — On sait le rôle important que les malformations congénitales des voies urinaires jouent dans la pathogénie et l'évolution des pyuries du nouveau-né et du nourrisson. B. Weill-Hallé, Lestocquoy, Mlle Papaioanou et Mme Daubail-Rault ont observé 2 cas de pyurie dus à un rétrécissement de l'uretère (*Soc. de pédiatrie de Paris*, 15 déc. 1936) ; étudiant les procédés d'exploration des voies urinaires dans le premier âge, ils reconnaissent l'intérêt de l'urographie intraveineuse, mais lui préfèrent l'exploration instrumentale directe (cystoscopie et cathétérisme) qui permet de voir la vessie, de séparer les urines et qui, par urétéro-pyélographie, donne des images très précises ; en outre, ce procédé a l'avantage de servir, dans certains cas, de moyen de traitement en drainant le pus sus-jacent à un obstacle. E. Lesné, C. Launay et P. Carrez, ayant trouvé 3 fois une malformation congénitale sur 7 vérifications anatomiques, adoptent l'opinion admise unanimement aux États-Unis qu'il est indispensable de pratiquer un examen urologique complet dans les infections urinaires du nourrisson rebelles à la thérapeutique médicale ou dans les formes sévères d'allure grave. Les anomalies du bassinet et de l'uretère sont les plus fréquentes : dédoublement, hydronéphrose, valvules et surtout rétrécissement de l'uretère ; les lésions du rein, de la vessie et de l'urètre sont plus rares. Les auteurs ont eu recours le plus souvent à la pyélographie intraveineuse, plus rarement à la cystoscopie suivie de cathétérisme des uretères et de pyélographie ascendante (*Arch. de méd. des enfants*, janv. 1937). Il semble que l'urographie intraveineuse soit absolument inoffensive. J.-E. Marcel en a pratiqué, sans le moindre incident, 300 chez le nourrisson et l'enfant (*Soc. de médecine de Paris*, 9 juillet 1937).

Hémorragies gastriques des toxi-infections de la première enfance. — Elles sont plus fréquentes qu'on ne croit communément, d'après L. Ribadeau-Dumas et Mme Lœwe-Lyon (*Soc. de pédiatrie de Paris*, 16 mars 1937 ; *Arch. de méd. des enfants*, juillet 1937 et *Thèse de Mme Lœwe-Lyon*, Paris 1937). Ces auteurs en ont observé 21 cas, d'avril 1932 à octobre 1936, et font remarquer que l'on trouve assez souvent d'importantes hémorragies gastriques à l'autopsie de nourrissons morts de toxi-infections sans avoir vomi de sang. Le signe clinique essentiel de ces hémorragies gastriques est l'hématémèse de sang noirâtre « marc de café » peu abondante, parfois réduite à quelques stries sanglantes parsemant

les aliments ou le mucus vomis. Un melæna en général discret suit l'hématémèse ; souvent il ne peut être révélé que par l'examen chimique des selles. Deux facteurs essentiels isolés ou associés se retrouvent à la base de ces gastrorragies : le syndrome cholériforme (10 fois sur 32 cas), primitif ou secondaire, avec son tableau clinique habituel, mais où souvent prédominent les signes nerveux ; l'infection, trouvée 26 fois sur 32 cas avec localisation surtout pulmonaire et auriculaire, parfois cutanée. Les auteurs soulignent quelques points : l'association fréquente d'un syndrome cholériforme et d'une infection ; la constance des troubles dyspeptiques divers (vomissements, anorexie, diarrhée) ; l'importance des troubles nerveux (convulsions ou agitation, syndrome méningé ou hypertonie, inégalité pupillaire, rarement paralysie, souvent troubles vasomoteurs) ; il semble que ce soient les toxi-infections à retentissement encéphalique qui se compliquent de gastrorragies. Le pronostic est fort sombre, la mort terminant dans l'immense majorité des cas d'hémorragies gastriques survenant au cours d'une toxi-infection : non que l'hémorragie soit grave par elle-même, mais elle est un indice de gravité ; elle signifie que l'infection causale est très sévère ; et les autopsies montrent en effet que les hémorragies ne sont pas limitées au seul tractus digestif, mais atteignent les poumons, le foie, la rate, les reins, les surrénales, le cerveau : l'hématémèse ne fait qu'extérioriser une des seules hémorragies pouvant, chez le nourrisson, avoir une traduction clinique.

Métabolisme minéral et hydrique dans la première enfance. — La question fort importante du métabolisme minéral et hydrique dans la première enfance a été l'objet de rapports et de communications multiples au Congrès de pédiatrie de Rome. Ils seront ailleurs résumés. Mentionnons seulement, ici, l'important article qu'à propos de son rapport à Rome M. Ribadeau-Dumas a, avec M. J. Chabrun et Mlle Siguier, consacré au métabolisme hydrosalin (*Le Nourrisson*, juillet et septembre 1937). Nombre de déductions pratiques en découlent. Notamment pour la réhydratation si importante des nourrissons en état de déshydratation à la suite de diarrhée cholériforme ou d'autres états infectieux, l'emploi de la voie intraveineuse, selon la méthode de Karelitz et Schick, méthode de perfusion sanguine par goutte à goutte intraveineux à l'aide de sérum glucosé ou d'un mélange de sérum salé et glucosé, a été l'objet de nombreuses discussions (*Soc. de pédiatrie*, mai-juin 1937). M. Debré et ses collaborateurs ont cité des observations très favorables (*Le Nourrisson*, juillet 1937). Quelques objections lui ont été faites. La méthode, dans les cas de syndrome toxique avec déshydratation, n'est, comme le montre M. Ribadeau-Dumas, qu'un adjuvant, mais un adjuvant qui peut être précieux. Il est même des cas où elle agit d'une manière remarquable et définitive, comme celui un peu spécial dont nous parlons ci-dessous. L'article de MM. Lelong et Joseph donne un peu plus loin une série de détails techniques qui nous dispensent d'y insister ici.

Septicémies du nourrisson et perfusion sanguine. — On sait l'extrême gravité des staphylococcémies ; le petit malade de P. Lereboullet, R. Joseph et Brincourt semble bien avoir dû la vie à la perfusion sanguine continuée pendant quatre jours, d'où l'intérêt de leur observation. Il s'agissait d'un nourrisson de trois mois atteint successivement de pleurésie purulente à staphylocoque doré, puis d'ostéomyélite de l'humérus gauche, émettant du staphylocoque doré par les urines, et qui, deux mois après son entrée, était dans un état d'hypotrophie extrême avec subcoma et hypothermie. C'est alors que, agonisant, il fut pendant quatre jours consécutifs soumis à la perfusion continue à l'aide de sérum glucosé à 5 p. 100 ; il reçut quotidiennement 1 200 à 1 500 grammes de sérum, soit, au total, plus de 5 litres. Ce lavage intensif du sang eut les plus heureux résultats : le poids stationnaire pendant la perfusion augmenta dans les jours qui suivirent ; le chiffre des globules rouges s'éleva tandis que baissait celui des leucocytes, la température revint à la normale et l'enfant à la santé. Il semble donc que la perfusion puisse être employée avec succès en dehors des états de déshydratation (*Soc. de pédiatrie de Paris*, 16 mars 1937).

Pneumonie du nourrisson et du jeune enfant. — Elle est mieux connue depuis qu'on a pu multiplier les examens radiologiques. G. Mouriquand, D. Vinceny et Mlle Weill insistent sur la valeur pronostique très favorable de l'*ombre en casque* primitive et permanente dans la pneumonie du nourrisson, par opposition à celle, passagère, qui peut survenir dans l'évolution d'une pneumonie banale (*Soc. médicale des hôpitaux de Lyon*, 25 février 1937). L. Ribadeau-Dumas, Gharib et Mlle Siguier ont vu cet hiver un grand nombre de pneumonies chez le nourrisson ; la localisation a été souvent au lobe moyen ; le diagnostic radiologique est facile si la radiographie est faite à la fois dans le sens sagittal et dans le sens frontal ; mais il faut remarquer que ces images appartiennent également à la tuberculose à forme pneumonique (*Soc. médicale des hôpitaux de Paris*, 5 avril 1937).

La forme silencieuse de la pneumonie infantile est classique : mais sa fréquence est apparue beaucoup plus grande depuis qu'il est possible d'exa-

miner systématiquement à l'écran les sujets qui présentent un tableau clinique de pneumonie sans que l'auscultation la plus minutieuse révèle la moindre modification sthétacoustique, pendant tout ou partie de l'évolution ; il est fréquent que ces pneumonies silencieuses aient un siège central ; mais on peut observer des pneumonies centrales « parlantes » et des pneumonies périphériques « silencieuses » ; il faut donc admettre l'explication proposée par Weill et Mouriquand dès 1913 : une pneumonie est muette quand la lésion se limite à une hépatisation lobaire pure, sans congestion adjacente, celle-ci étant seule génératrice des signes physiques habituels ; ce qui souffle et crépite, ce sont les alvéoles malades où l'air peut encore partiellement pénétrer et non les alvéoles entièrement densifiés par la fibrine. C'est ce qui ressort de l'étude publiée par J. Savoye (*Soc. de pédiatrie*, 16 mars 1933). Cette forme silencieuse de la pneumonie n'est qu'un des *aspects protéiformes* qu'elle peut revêtir et qui sont étudiés par le professeur R. Pierret (*Pédiatrie*, mars 1937) ; il rappelle l'absence fréquente de frisson, remplacé par des vomissements, l'existence de formes abortives ou prolongées, de formes abdominales, de formes typhiques et *cérébro-méningées*. Ces dernières sont étudiées par H. Eschbach (*Pédiatrie*, octobre 1936) ; il en relate plusieurs observations, montre la possibilité de paralysies d'origine encéphalique pouvant régresser ou au contraire laisser des séquelles définitives. La ponction lombaire sera souvent utile pour préciser le diagnostic ; elle est en outre un agent thérapeutique puissant.

Œdème aigu du poumon. — C'est une complication relativement rare au cours des infections pulmonaires du nourrisson ; que de fois, comme l'a montré H. Lemaire, il semble cliniquement primitif ! Le plus souvent, il complique une infection pulmonaire en évolution ; dans sa thèse, Mlle C.-M. Artarit rapporte 6 observations de ce deuxième type recueillies dans le service de M. L. Ribadeau-Dumas (*Paris*, 1936). Le signe pathognomonique de l'œdème aigu du poumon est l'apparition d'écume aux lèvres, au milieu d'un tableau d'asphyxie intense ; sa gravité est extrême, puisque, sur 6 nourrissons observés, 5 ont succombé. La première indication thérapeutique est la saignée à l'aide de deux ventouses scarifiées aux bases ou d'une sangsue, ce qui enlève à l'enfant la dose suffisante de 7 à 8 grammes de sang ; on injecte ensuite dans la fesse 1/16e de milligramme d'ouabaïne ; on continue la révulsion, l'oxygénation et la médication anti-infectieuse. Signalons, à propos de cette étude, l'observation publiée par M. Lelong et J. Bernard d'une enfant de huit ans, atteinte d'œdème aigu du poumon d'origine rénale et chez laquelle, pendant la crise, une étude radiographique de l'état pulmonaire put être faite, montrant la prédominance unilatérale droite de l'opacité à siège dans la région juxta-hilaire, opacité homogène à aspect flou et diffus, régressant rapidement de la périphérie vers le hile, mais bien plus lentement que la disparition des signes fonctionnels (*Soc. méd. des hôp.*, 5 février 1937).

Myxœdème congénital. — Parmi les travaux consacrés au myxœdème, signalons l'étude qu'ont faite MM. Lesné et Cl. Launay des rapports de la syphilis congénitale avec certains myxœdèmes à symptomatologie précoce et reconnus dans les trois premiers mois de la vie. Ils en rapportent 6 cas, dont 2 suivis de mort rapide, et insistent sur l'utilité du traitement spécifique associé à l'opothérapie (*Soc. de pédiatrie*, 16 mars 1937). Dans le service de l'un de nous, à la clinique Parrot, Gérard Willot a poursuivi une longue enquête sur les résultats éloignés du traitement thyroïdien (*Thèse de Paris*, 1937). Il a pu relever 16 observations suivies pendant des années et dont, pour la plupart, le traitement avait commencé pendant la première enfance. Dans 7 cas, le résultat de l'opothérapie a été excellent : morphologie à peu près normale, téguments encore un peu secs et refroidis, système pileux bien développé, puberté et psychisme normaux, disparition de l'anorexie, de la constipation, de la macroglossie ; par contre, il persiste une légère hypotension et un certain degré d'anémie, d'hypotonie et un léger abaissement du métabolisme basal. Chez 4 malades, les résultats sont nuls ou à peu près ; mais le traitement avait été d'une si flagrante insuffisance que l'échec ne peut être mis au passif de l'opothérapie. Enfin, dans 5 cas, les résultats sont imparfaits sans que l'on puisse toujours accuser une insuffisance de la thérapeutique ; il y a persistance des principales anomalies, plus ou moins atténuées, du myxœdème ; cependant la puberté se développe comme dans les cas précédents, avec un léger retard ; psychiquement, il persiste un certain degré d'arriération mentale ; du reste, dans le myxœdème traité, l'amélioration des signes physiques l'emporte toujours sur celle de l'état intellectuel. La suspension de l'opothérapie thyroïdienne entraîne toujours, quand elle se prolonge, de véritables rechutes cédant vite à la reprise du traitement. Dans le pronostic thérapeutique du myxœdème, il faut tenir compte de l'importance des lésions du corps thyroïde et de celles des autres glandes. La posologie de l'extrait thyroïdien doit être fixée prudemment pour chaque sujet, mais être suffisante pour agir ; au traitement d'attaque

succède un traitement d'entretien qui, pratiquement, ne doit être interrompu que pendant de très courtes périodes. Les accidents thérapeutiques restent le plus souvent bénins. L'opothérapie thymique peut être associée avec avantage : elle paraît stimuler le développement physique et intellectuel de l'enfant, et surtout son évolution pubertaire (P. Lereboullet, J.-J. Gournay et Odinet). Il peut être également opportun de prescrire l'iode (chez les goitreux surtout), les vitamines D, le fer, le chlorure de calcium et parfois de petites doses de gardénal au cas d'excitation par le traitement thyroïdien.

Maladies des enfants.

Affection du rein. — Néphrites aiguës hématuriques de l'enfance. — Elles font le sujet de la thèse de Marcel Lemoine (Paris, 1937) d'après 26 observations recueillies dans le service du professeur P. Nobécourt. Le sexe masculin est atteint plus souvent : 19 garçons pour 7 filles ; sur 1 000 malades suivis à la consultation, on compte 2 hématuries et 20 albuminuries. Leur cause principale est l'angine, puis, à un moindre degré, la pneumonie, les fièvres éruptives, les affections cutanées, les maladies dyscrasiques. L'azotémie est fréquente au cours des néphrites hématuriques ; les fortes azotémies sont en général moins tenaces que les azotémies légères ; elles disparaissent entre le quinzième et le vingtième jour. Les modifications cardio-vasculaires manquent souvent ; 8 fois la tension a été augmentée et dans 7 de ces cas il y a eu une dilatation cardiaque passagère. Le trouble humoral est caractérisé par l'augmentation du cholestérol sanguin et des lipoïdes totaux ; il existe en outre une inversion du rapport sérine-globuline avec hyposérinémie et hyperglobulinémie. Le pronostic est très favorable, et il semble en être de même du pronostic éloigné. Outre le traitement classique, l'auteur recommande la cure de fruits contenant principalement des vitamines, étant donné que a prolongation de l'hématurie peut provenir d'une avitaminose C. L'ablation des amygdales et des végétations est utile en supprimant un foyer d'infection continuelle.

Affection du foie. — L'oblitération congénitale des voies biliaires n'est, en général, compatible qu'avec une survie de quelques mois ; l'observation de Constance Finlayson (*Arch. of. Disease in Childhood*, juin 1937, p. 153) concerne une fillette qui succomba seulement à cinq ans et cinq mois ; l'obstruction du cholédoque était incomplète, et la jaunisse intermittente.

Les **abcès du foie** ne sont pas rares chez l'enfant, contrairement à l'opinion classique ; les études de P. Huart et J. Meyer-May sont fondées sur 150 cas (1 vol., Masson, 1936 et *Rev médico-chirurgicale des maladies du foie*, nov., déc. 1936). Leur variété étiologique est infinie ; les abcès amibiens sont rares par rapport aux abcès dus au staphylocoque et au colibacille ; les types anatomo-pathologiques ne se superposent en rien aux types étiologiques. Il ne faut pas considérer comme au-dessus des ressources de la chirurgie les abcès non dysentériques, mais on doit préciser par la radiologie le siège, le nombre et la forme des abcès, et les traiter par de petites opérations chirurgicales simples à l'anesthésie locale répétées aussi souvent que nécessaire. Le cas récemment observé par M. Lelong, P. Aimé et Joseph (*Soc. de pédiatrie*, 16 mars 1937) a guéri à la suite d'une injection de lipiodol ; il s'agissait d'un nourrisson de trois mois porteur d'une fistule ombilicale par laquelle s'échappait du pus teinté de bile, les selles de l'enfant étant décolorées ; l'examen radiologique après injection de lipiodol a montré qu'il s'agissait d'un abcès du hile du foie secondaire à une phlébite de la veine ombilicale. La pénétration par cette fistule du lipiodol dans les voies biliaires, puis dans l'intestin, était radiologiquement tout à fait curieuse et significative.

Affections du système nerveux. — Les *encéphalites de la coqueluche* font le sujet de la thèse de A. Deroide (Paris, 1937) qui en a observé 2 cas dans le service de R. Martin chez un enfant de cinq ans ; cette complication apparaît surtout dans les coqueluches graves et vers la cinquième semaine ; le tableau clinique est variable ; le plus souvent, on trouve associés de la somnolence ou du coma, des convulsions, de l'hyperthermie et d'autres symptômes très variables ; le liquide céphalo-rachidien est normal ou présente une réaction très faible : le cas de l'auteur a été remarquable par une réaction cellulaire intense (90 éléments à la cellule de Nageotte). La guérison survient dans la moitié des cas, mais le pronostic est assombri par la fréquence des séquelles d'ordre le plus souvent psychique et fréquemment définitives. Les *encéphalites ourliennes*, si rares qu'elles soient, sont non moins certaines et présentent parfois aussi des séquelles psychiques qui, comme le montre M. Yves Auvray (*Thèse de Paris*, 1937), sont susceptibles d'assombrir le pronostic.

Les *hémorragies méningées de l'enfant* font le sujet d'un important rapport de M. Traissac (*Soc. de méd. inf. de Bordeaux*, n° 2, 1937). Étudiant uniquement les hémorragies sous-arachnoïdiennes, il en distingue deux groupes : les hémorragies des maladies infectieuses (fièvres éruptives, tétanos, diphtérie, fièvre typhoïde, méningites, particulièrement la méningite tuberculeuse) et

les hémorragies méningées spontanées curables des jeunes sujets, d'étiologie obscure. Dans le traitement, il insiste sur la ponction lombaire répétée, mais non trop abondante, et l'emploi du salicylate de soude quand on peut suspecter l'action d'un virus neurotrope.

Le *traitement de la méningite cérébro-spinale par le para-aminophényl-sulfamide* (1 162 F.) ou sulfamide a donné d'excellents résultats que R. Tiffeneau et J.-J. Meyer exposent dans ce journal (18 sept. 1937) ; l'étude expérimentale a été fort démonstrative, prouvant que le sulfamide administré par voie buccale passe rapidement dans le liquide céphalo-rachidien ; les succès obtenus soit dans la prévention, soit dans le traitement de l'affection ont déjà été nombreux, et il faut citer particulièrement un cas heureux de B. Weill-Hallé, J.-J. Meyer et R. Tiffeneau concernant un nourrisson de quinze mois ; la dose par jour ne doit pas dépasser 2 grammes chez le nourrisson et 3 à 4 grammes chez l'enfant. Dans la méningite à streptocoque, R. Martin et Delaunay ont obtenu un succès remarquable dans un cas qui semblait désespéré (*Soc. de pédiatrie de Paris*, 15 juin 1937).

Voies respiratoires. — Laryngo-trachéo-bronchites aiguës. — Elles constituent, chez l'enfant, une affection bien étudiée aux États-Unis, moins connue en France, et qu'exposent Le Mée et A. Bloch (*Soc. de pédiatrie*, 11 mai 1936). Elle est caractérisée anatomiquement par un gonflement marqué de la muqueuse avec formation d'exsudats épais gommeux, adhérents, qui peuvent devenir secs et croûteux, mais de toutes façons déterminent une obstruction partielle ou complète des voies aériennes inférieures. Cliniquement, le processus, au début, reproduit le tableau clinique de la laryngite striduleuse : accès brusque de suffocation intense avec stridor inspiratoire et toux aboyante ; puis la température monte à 40°, la voix devient rauque, la dyspnée s'accentue avec tirage sus et sous-sternal : c'est l'aspect du croup ; malgré l'absence de fausses membranes, on recourt souvent à la sérothérapie antidiphtérique, qui, naturellement, reste inefficace ; puis, dans la forme légère, tout rentre dans l'ordre brusquement. Dans la forme grave, au contraire, les crises dyspnéiques se reproduisent à intervalles plus ou moins rapprochés et aboutissent à la cyanose et la mort par broncho-pneumonie. L'examen laryngoscopique, qui seul permet le diagnostic, montre sous la glotte une muqueuse rouge faisant bourrelet, à laquelle adhèrent des sécrétions épaisses, gluantes, jaunâtres ; au contraire, ces sécrétions sont sèches et brunâtres au niveau des parois trachéales ; détachées, elles laissent une muqueuse non saignante. Dès qu'elles ont été enlevées, les phénomènes d'obstruction laryngée diminuent ou disparaissent ; le traitement est le tubage ou la trachéotomie suivie de bronchoscopie, qui permet d'empêcher l'envahissement des petites bronches. Dans la discussion qui suivit la communication de Le Mée et A. Bloch, plusieurs faits furent rapportés qui en réalité concernaient la laryngite aiguë sous-glottique ou œdème de la glotte ; mais, comme y a insisté Guillemot, il ne faut pas confondre celle-ci avec la laryngo-trachéo-bronchite de Le Mée et A. Bloch : ce qui les distingue, c'est l'hypersécrétion aiguë infectieuse des voies respiratoires supérieures, notion due aux Américains et fondée sur les constatations trachéo-bronchoscopiques ; Guillemot en a observé un cas typique, où la bronchoscopie, pratiquée à deux reprises par A. Soulas, amena la guérison sans incident.

Dilatation des bronches. — Lowys, Kanony, Marinet et Lafay, en milieu sanatorial, ont vu fréquemment des enfants crus à tort tuberculeux et atteints, en réalité, de dilatation des bronches (*Bull. de la Soc. médicale de Passy*, juin 1937). Il s'agit d'enfants dont l'état général est médiocre, la température un peu élevée, la toux grasse, l'expectoration minime en apparence (car les vomissements ou le tubage gastrique montrent des crachats purulents en grande abondance ; les signes d'auscultation sont généralement bruyants et localisés aux bases ; l'hippocratisme digital est très fréquent. Le diagnostic se fonde sur l'absence répétée du bacille de Koch et les données de la radiographie, surtout après injection intrabronchique de lipiodol. Le traitement est fort décevant à l'heure actuelle ; la phrénicectomie a cependant donné quelques beaux succès ; on est orienté actuellement vers l'exérèse chirurgicale. Les études de MM. Pélu et Guimet, fort intéressantes, sur les causes des bronchiectasies dans l'enfance, mènent à des conclusions analogues, et un remarquable article de M. Bonniot, paru simultanément (*Revue de médecine*, décembre 1936) sur les indications opératoires des bronchiectasies de l'enfance, regarde les pneumectomies, dès l'enfance, aux stades initiaux de la maladie, comme l'opération de l'avenir. Notre observation personnelle nous fait penser qu'elles resteront l'exception. Le travail anatomique et clinique de P.-F. Armand-Delille, Ch. Lestocquoy et R. Huguenin donne également une opinion sur la pathogénie de la dilatation des bronches et permet d'en distinguer les probabilités évolutives (*Arch. médico-chirurgicales*, juin 1937). L'origine congénitale leur paraît indiscutable et ils pensent qu'il s'agit d'une dysembryoplasie qui, selon eux, explique beaucoup mieux que la théorie mécanique l'évolution progressive de ces lésions. Du

point de vue thérapeutique, les auteurs ont obtenu de très beaux résultats par le pneumothorax. J. Hallé et P. Ferreyrolles ont recherché sur 50 enfants les résultats éloignés de la cure à La Bourboule (*Soc. de pédiatrie de Paris*, 11 mai 1937). Dans 15 cas, ces résultats ont été excellents; 20 fois ils ont été bons, 10 fois assez bons et 9 fois mauvais ; souvent il a fallu plusieurs cures pour obtenir une amélioration importante, de sorte que plusieurs échecs sont imputables à un traitement insuffisant.

Rappelons, une fois de plus, les bons résultats que donne, dans les bronchiectasies avec bronchorrhée marquée, la simple *mise en position déclive* de l'enfant, méthode facile et qui constitue un adjuvant précieux de la cure.

En terminant ce chapitre, signalons les divers travaux consacrés aux *kystes aériens du poumon* chez l'enfant par MM. Armand-Delille, Lestocquoy et Huguenin (*Soc. méd. des hôp.*, 9 avril 1937) ; par P. Lereboullet, M. Lelong et J. Bernard (*Ibid.*, 16 avril 1937), qui ont montré comment un emphysème à grosse bulle solitaire du poumon pouvait, chez un nourrisson de quatre mois, en imposer pour grand kyste congénital; par R. Debré, Julien Marie, Mignon et S. Bidon, qui soit chez le nourrisson, soit chez l'enfant plus grand ont observé et suivi radiologiquement et cliniquement 7 cas de kystes aériens du poumon (*Ibid.*, 9 et 23 avril 1937). Un cas de Julien Huber chez un garçon de dix ans publié à cette occasion (*Ibid.*) montre une fois de plus l'importance de ce chapitre nouveau de la pathologie respiratoire du jeune enfant.

Tuberculose. — Il a été rendu compte, dans ce journal, des questions traitées à la Réunion de Strasbourg (8 nov. 1936) ; nous les laisserons donc de côté.

La tuberculose congénitale est moins rare qu'on ne le croit, d'après P. Bertoye (*Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 26 janv. 1937) ; aux 16 observations publiées, il ajoute celle d'un nourrisson dont la mère mourut de granulie quelques heures après la naissance ; l'enfant, immédiatement séparé, succomba à six semaines, et l'autopsie montra une tuberculose caséeuse diffuse des deux poumons avec ganglions trachéo-bronchiques caséeux, tandis que les autres organes présentaient seulement quelques granulations. Dans le cas de L. Chiodin et T. Ocana (*Soc. de Pediatria de Rosario*, 1937), un nouveau-né a présenté, dès l'âge de quinze jours, une adénopathie cervicale volumineuse dont la nature tuberculeuse fut affirmée par les recherches bactériologiques et anatomo-pathologiques ; à propos de cette communication, le professeur C. Muniagurria discute l'origine congénitale d'un cas personnel.

La contagion familiale reste naturellement de beaucoup la plus fréquente ; F. Bezançon, P. Braun, Mme Frey-Ragu et Christian-Paul (*Thèse de Christian-Paul*, Paris 1936, et *Ac. de méd.*, 20 juillet 1937) insistent sur la diversité extrême des manifestations qui résultent de cette contamination, sur la fréquence remarquable de petits états morbides mal caractérisés se traduisant par des adénites, des bronchites à répétition et surtout une déficience de l'état général, enfin le très grand nombre de cas où l'infection se traduit exclusivement par une cuti-réaction positive. Les auteurs attirent l'attention sur un fait insuffisamment connu : la fréquence relative des cuti-réactions négatives dans des milieux de grande contamination et de conditions hygiéniques mauvaises. Ils discutent, à ce propos, la valeur de la cuti-réaction négative, et nous ne pouvons revenir ici, malgré son intérêt, sur cette discussion et les objections qu'elle a soulevées de la part de MM. Marfan, Rist, Lesné, Debré, à l'Académie de médecine.

La vaccination par le B. C. G. continue à être à l'ordre du jour. Au XIVe Congrès de l'Association des médecins de langue française de l'Amérique du Nord (Montréal, 7 sept. 1936), A. Frappier souligne son innocuité et son efficacité qu'il a étudiées expérimentalement chez le cobaye : les animaux vaccinés ont une mortalité retardée, diminuée et des lésions constamment moins étendues. L. Sayé et B. Weill-Hallé (*Ac. de médecine*, 20 juillet 1937) ont étudié les résultats éloignés de la vaccination sur un lot de 116 enfants vaccinés par voie digestive entre 1922 et 1927, en les comparant avec un groupe de 116 enfants du même âge et habitant également Paris. Tous les vaccinés, sauf un, ont une réaction positive à la tuberculine. La comparaison des radiographies des deux groupes allergiques montre chez les non-vaccinés des lésions de primo-infection et de surinfection, actives ou en état de régression partielle, en nombre relativement important, tandis que chez les vaccinés il est minime : on peut donc conclure à l'efficacité du B. C. G. pour la prophylaxie de la phtisie de l'adulte. Nous ne pouvons nous appesantir sur la discussion, toujours ouverte, de la manière dont apparaît la cuti-réaction tuberculinique chez les vaccinés. Selon MM. Armand-Delille et Lestocquoy et Mme Baret, le B. C. G. donné en 3 doses, en une semaine, à la naissance, par voie buccale, ne la fait pas apparaître à lui seul au cours de la première année. Ce point n'est pas discuté par B. Weill-Hallé (*Annales médico-chirurgicales*, nov. 1936) et par J. Paraf et Boissonnet (*Presse médicale*, 15 sept. 1937) : et ils en concluent qu'il est nécessaire d'abandonner définitivement la vaccination par voie buccale au profit des injections sous-

cutanées ; celles-ci, en effet, dans la majorité des cas, rendent rapidement positives les réactions tuberculiniques, et les recherches récentes de MM. Weill-Hallé et Sayé sont à cet égard démonstratives. Mais il nous est impossible d'aborder ici en détail tous les problèmes soulevés par la vaccination antituberculeuse.

M. Gillard a étudié les **lésions pulmonaires observées dans le milieu scolaire à la campagne** (*Presse médicale*, 24 février 1937) sur plus de 13 000 écoliers de la province de Liége, examinés systématiquement aux rayons X ; de ces enfants, 30 p. 100 représentaient des réactions tuberculiniques positives. Sur les 13 000 enfants examinés, M. Gillard a trouvé des lésions pulmonaires dans 889 cas et admet, d'après l'aspect de ces lésions et les résultats des cutiréactions, que 300 fois il s'agissait de lésions non tuberculeuses. Son étude est donc fondée sur 589 faits de lésions tuberculeuses. Le nombre de ces lésions, comme il était à prévoir, augmente avec l'âge, tandis que c'est l'inverse pour les lésions non tuberculeuses qui sont maxima entre trois et six ans parce qu'elles dépendent des affections aiguës (coqueluche notamment), de sorte que, chez le jeune enfant, 60 p. 100 des lésions sont non tuberculeuses, tandis qu'après onze ans 75 p. 100 des lésions sont tuberculeuses. La tuberculose du type de l'adulte, à laquelle Arvid Wallgren consacre un important article (*Acta Tuberculosea Scandinavica*, vol. X, fasc. IV) a été observée très rarement : 10 cas seulement ; il en est de même des pleurésies, des lobites et des aspects ganglionnaires ; plus fréquents ont été les taches arrondies solitaires et surtout les nodules calcifiés et non calcifiés qui représentent plus de 60 p. 100 des lésions observées. P.-F. Armand-Delille, Lestocquoy, Bayle et Mme Lebreton ont dépouillé 1 000 observations de tuberculose de l'enfant (*Acad. de méd.*, 13 oct. 1937) et en tirent des remarques intéressantes. La fréquence diminue après les premières années (41 cas entre neuf et dix ans contre 92 de un à deux ans), mais le nombre des cas augmente très rapidement à partir de l'âge de douze ans, pour atteindre 156 cas entre quatorze et quinze ans. La *tuberculose pulmonaire pendant la puberté* a fait l'objet d'une intéressante étude du professeur P. Nobécourt et de S.-B. Briskas (*Arch. de méd. des enfants*, mars 1937) fondée sur 121 enfants de dix à quinze ans, dont 68 filles ; la tuberculose ulcéro-caséeuse s'est présentée avec une remarquable fréquence : 99 cas dont 57 filles, et le pourcentage de ces tuberculoses par rapport aux autres formes a son maximum chez les filles de douze à quatorze ans et chez les garçons de treize à quinze ans ; la mortalité par tuberculose pulmonaire augmente nettement dans la quinzième année : elle est plus élevée chez les filles que chez les garçons. Les auteurs pensent que, si la puberté est troublée et si des conditions hygiéniques défectueuses sont réalisées, les filles sont probablement plus disposées qu'à une autre période à présenter des tuberculoses pulmonaires évolutives.

De nombreux travaux ont été consacrés au **traitement de la tuberculose de l'enfant.** Bornons-nous à signaler l'étude de MM. Debré et Lelong sur le traitement de la période initiale (*Acad. de méd.*, juin 1937), celle de Mlle Dreyfus-Sée sur les règles du traitement de la tuberculose curable de la deuxième enfance (*Presse médicale*, 21 avril 1937), celle enfin que, dans une thèse intéressante, fait M. Pierre Martin du traitement de la tuberculose infantile en sanatorium (Le Roc des Fiz (*Thèse de Paris*, 1936).

La méningite tuberculeuse a fait l'objet d'une série de travaux intéressants émanant d'Arvid Walgren (*Acta Pædiatrica*, 30 juin 1936), de Ed. Lesné, A. Saenz, M. Salembiez et L. Costil (*Arch. de médecine des enfants*, déc. 1936), de A. Dufourt et J. Brun (*Soc. médicale des hôpitaux de Lyon*, 24 nov. 1936), de G. Mouriquand et J. Savoye (*Pédiatrie*, janv. 1937), de P. Nobécourt et S.-B. Briskas (*Presse médicale*, 4 août 1937). Il semble qu'elle soit en régression dans ces dernières années, sans doute grâce aux mesures de prophylaxie qui ont été prises dans les différents pays. Elle apparaît en général peu de temps après la contamination chez des sujets indemnes de toute autre manifestation tuberculeuse. La source de contamination est très souvent méconnue ; 9 fois sur 130 cas dont la nature a été vérifiée par culture sur milieu de Lœwenstein, Ed. Lesné et ses collaborateurs ont trouvé le bacille bovin, et tous, sauf un, sur lequel manquait tout renseignement, concernaient des enfants qui avaient ingéré du lait de vache cru pendant une période prolongée de leur existence. D'après P. Nobécourt et S.-B. Briskas, la méningite tuberculeuse cause 2,5 p. 100 de la morbidité hospitalière ; elle ne s'observe pas avant trois mois, et son maximum de fréquence est dans la cinquième année et, du point de vue saison, au mois de mars.

Diphtérie. — Il nous est impossible d'insister sur tous les travaux consacrés à la diphtérie. M. Cassoute est utilement revenu sur la *grande rareté de la diphtérie des vaccinés* (*Acad. de méd.*, 23 mars 1937) et sur plusieurs points de l'histoire clinique et thérapeutique de la diphtérie (*Pédiatrie*, février et juin 1937). Il a notamment publié *un cas mortel de diphtérie trachéobronchique* avec A. Capus et J. Provansal, qui témoigne de l'importance de l'extinction de la voix dans les dysp-

nées de l'enfance et la nécessité d'injecter du sérum, même en présence d'examens bactériologiques négatifs, si les prélèvements n'ont pas été faits au niveau du larynx ; chez leur petit malade, âgé de dix-neuf mois, l'examen laryngoscopique avait été négatif, et l'état général contre-indiquait la broncho-aspiration. Le Mée, Troncin et Soulas montrent que, dans le croup, la laryngoscopie directe peut être pratiquée facilement au lit du malade, apporte une aide diagnostique utile et permet d'extraire sécrétions ou fausses membranes, ce qui suffit souvent à faire disparaître les troubles asphyxiques et donne au sérum le temps d'agir (*Soc. de pédiatrie*, 11 mai 1937). L'importante thèse de M. H.-G. Eck (Paris, 1936) est consacrée à l'étude des *paralysies diphtériques* ; elle est fondée sur 324 observations ; les unes recueillies par lui-même dans le service de R. Marquézy, les autres provenant de l'hôpital Trousseau et des Enfants-Malades. Contrairement à la doctrine classique, il estime que les paralysies précoces sont le plus souvent bénignes et en rapporte 90 observations ; il a dosé le taux des antitoxines par la méthode d'Ehrlich chez 60 malades et conclut qu'il est difficile d'établir des relations exactes entre la paralysie, phénomène cellulaire, et la défense antitoxique, phénomène presque uniquement sanguin. Du point de vue pathogénique, il pense que la paralysie précoce dépend d'une névrite ascendante intéressant les nerfs du voile, tandis que les paralysies tardives sont en rapport avec la diffusion de la toxine par voie sanguine, avec fixation secondaire sur le système nerveux : quant au syndrome malin, il paraît dû à une fixation primitive de la toxine sur le système nerveux neuro-végétatif. Du point de vue thérapeutique, il estime que la sérothérapie est dans les angines malignes toujours trop tardive pour prévenir l'apparition des paralysies, tandis que, dans les autres formes, le nombre des paralysies croît nettement avec le retard apporté au traitement. Dans les paralysies confirmées, il ne croit pas à l'efficacité de la sérothérapie et estime, en outre, que le choc sérique est susceptible de provoquer une libération de toxine avec fixation secondaire et extension des paralysies.

Acrodynie. — L'*acrodynie* est de plus en plus étudiée, à mesure qu'on en reconnaît et dépiste mieux les cas. Il est souhaitable que des médecins sachent partout la reconnaître, car des cas non reconnus peuvent être l'objet d'erreurs de diagnostic fâcheuses. MM. Péhu, J. Boucomont et Mlle Lépanoff ont consacré un mémoire à la *répartition géographique* de l'affection (*Rev. française de pédiatrie*, 1936, t. XII, nº 5). Les péninsules balkanique, italienne et ibérique sont relativement épargnées, les pays scandinaves à peu près indemnes, tandis que la France est fortement atteinte, de même que la Suisse, l'Allemagne, la Belgique, les Pays-Bas, la Grande-Bretagne, les États-Unis d'Amérique, l'Australie ; dans ces divers pays, certains territoires sont beaucoup plus touchés que d'autres (peut-être parce que dans ces derniers la maladie est méconnue) ; l'acrodynie frappe des localités rurales ayant une population peu importante, tandis que les agglomérations urbaines sont beaucoup moins atteintes. Dans une région déterminée, les cas sont sporadiques, assez éloignés les uns des autres ou représentent des foyers peu denses disposés en forme d'îlots. Dans sa thèse (Paris, 1937) E. Gaudin étudie l'étiologie et l'épidémiologie de l'acrodynie ; il la considère comme une maladie infectieuse à virus filtrant ayant des liens de parenté certains avec d'autres affections à ultravirus touchant le système nerveux : ce sont des ectodermoses neurotropes. Elle semble contagieuse, mais d'une façon modérée, et l'auteur propose des mesures prophylactiques nécessaires qui sont les suivantes : isolement immédiat, désinfection et dératisation. Signalons à ce propos une remarque intéressante faite par G. Mouriquand et Mlle Weill : dans 10 cas d'acrodynie survenus en ville, on a trouvé 10 fois un contact avec des bouchers ou du bétail (*Soc. médicale des hôpitaux de Lyon*, 29 juin 1937). Caussade, Waltrigny et Gil insistent sur les particularités de l'acrodynie du nourrisson ; elle ne présente pas la symptomatologie complète rencontrée chez l'enfant : les troubles vaso-moteurs, les éruptions cutanées, les troubles trophiques peuvent manquer ; par contre l'insomnie, l'anorexie, le psychisme, les douleurs des extrémités et l'action rapide des vitamines et des rayons ultra-violets ont une valeur primordiale qui doit faire retenir ce diagnostic (*Rev. médicale de Nancy*, 1er juillet 1937). L'importante thèse d'André Hanaut (Paris, 1937) constitue une bonne mise au point de l'acrodynie infantile. Enfin, celle de H. Chevallier (Paris, 1936) est exclusivement consacrée au traitement, qui n'est encore que symptomatique : isolement, hygiène sévère, alimentation surveillée ; comme médicaments : les vitamines, le chlorure de calcium, l'ésérine, l'acétyl-choline à faibles doses, les calmants du système nerveux et notamment le gardénal, enfin les bains carbogazeux et les rayons ultra-violets ont semblé contribuer à l'amélioration.

A mesure que se développeront les thérapeutiques des troubles d'origine sympathique (et à cet égard chaque année apporte de nouveaux progrès), le traitement de l'acrodynie doit se perfectionner et devenir plus efficace.

POUR LA VACCINATION ANTITYPHIQUE DES JEUNES ENFANTS (1)

AVANTAGES DES VACCINATIONS ASSOCIÉES

PAR

J. CATHALA

Le problème théorique de la prophylaxie des infections typho-paratyphiques est à l'heure actuelle résolu. Nous disposons d'une méthode de vaccination efficace, qui depuis une trentaine d'années est appliquée en tous pays sur une échelle toujours plus large, et qui, dans l'ensemble, donne toute satisfaction. La régression de la fièvre typhoïde chez l'adulte est manifeste, tout particulièrement chez les hommes, du fait des vaccinations imposées au contingent lors de l'incorporation des recrues.

Pour les enfants, le résultat est beaucoup moins évident, pour la raison très simple que la méthode qui les préserverait aussi sûrement que les adultes ne leur est pas régulièrement appliquée. Le problème n'est donc pas de chercher une méthode applicable aux enfants, elle existe, elle est connue de tous. Le problème est : 1° de la faire accepter ; 2° de régler les détails de sa mise en œuvre.

Pourquoi cette négligence ?

1° Parce que l'on méconnaît, que l'on sousestime le danger des infections typhiques.

Une certaine opinion, diffuse dans le public et même assez répandue dans le corps médical, est que la fièvre typhoïde est beaucoup plus bénigne chez l'enfant que chez l'adulte, que les complications sont l'exception, et que les séquelles sont beaucoup moins graves. Que, dans cette opinion, il y ait globalement quelque chose d'exact, c'est ce que l'on peut accorder, mais il n'est guère besoin d'une riche expérience clinique pour se rappeler tels cas déplorables. En somme, on croit que la part du terrain est plus importante que celle du virus, et que l'enfant plus résistant que l'adulte fera à moindres frais une fièvre typhoïde sans complications.

Mais un fait biologique est singulièrement troublant, plus que le terrain, c'est la qualité du contage, qui détermine la gravité des formes malignes.

Les très importants travaux sur l'infection typhique, menés à l'hôpital Claude-Bernard par M. J. Reilly (2) et ses collaborateurs, ont mis hors de doute ce fait que certaines souches de bacilles d'Éberth sont hautement toxigènes et donnent des fièvres typhoïdes très graves, alors que d'autres souches peu toxiques ne donnent que des formes bénignes. Personnellement, nous avons été, à de nombreuses reprises, frappés du fait suivant. Confiant à M. Reilly, pour l'étude de leur pouvoir toxique, des germes obtenus par hémoculture au début de la maladie, nous avons obtenu de celui-ci des indications pronostiques étonnamment précises. Tel germe, pouvoir toxique très élevé, les plus grandes inquiétudes. Tel germe faiblement toxique, la fièvre typhoïde est certaine, mais il n'y a point d'inquiétude à avoir. L'événement a toujours confirmé le pronostic porté par cet éminent expérimentateur, qui avait en main le germe, mais n'avait aucun renseignement sur l'état clinique du malade.

Si la fièvre typhoïde de cet enfant est due à une infection par un germe très virulent, il n'y a point à compter sur les qualités propres du terrain à cet âge : les dés sont jetés, le risque est là. Or, comment pouvons-nous prévoir quelles seront les qualités du contage où tel enfant se contaminera ?

2° La fièvre typhoïde étant en forte régression, le public qui ne voit plus autour de lui se produire les catastrophes qui inquiétaient vivement les générations précédentes a une forte tendance à oublier pour ses enfants ce danger, qui n'est point très apparent. Il met un peu sa foi, s'il y songe, dans l'action efficace des services d'hygiène (adduction d'eau potable, stérilisation, javellisation, contrôle des eaux, isolement des malades, désinfection). Au

(1) Les problèmes immunologiques et la bibliographie du sujet ont été à différentes reprises l'objet d'exposés d'ensemble de M. G. RAMON : « Les anatoxines et les vaccinations associées » : numéro spécial du *Journal médical français*, t. XXIII, octobre 1934 ; « Sur l'immunité antitoxique naturellement acquise » : *Revue d'immunologie*, n° 4, juillet 1936 ; « Les progrès récents dans la vaccination par l'anatoxine diphtérique » : *Presse médicale*, n° 26, 31 mars 1934 ; « L'anatoxine tétanique » : *Presse médicale*, n° 84, 17 octobre 1936 ; « L'anatoxine diphtérique et les vaccinations associées » : Congrès médical de microbiologie, Londres 1936 ; « Les vaccinations associées » : Société de pathologie comparée, 12 mai 1936.

(2) J. REILLY et collaborateurs, *Annales de médecine* 1930, t. XXVII, nos 4, 5 ; 1933, t. XXXIII, nos 4, b5 ; 1935, t. XXXVII, nos 2, 3 ; 1936, t. XXXIX, n° 2.

fond, il s'en remet à la collectivité et préfère la prophylaxie collective du germe à la prophylaxie individuelle du terrain. Il n'est point question d'opposer l'une à l'autre deux méthodes qui se complètent si heureusement. Mais le certain, pour l'individu, est encore de prendre ses sécurités personnelles et de ne point se fier aveuglément à la perfection d'un mécanisme administratif, qui à tel jour inopinément peut être en défaut, et à la suite de quelque négligence distribuer une eau contaminée à toute une agglomération.

Outre cela, adultes et enfants sont beaucoup plus voyageurs qu'ils n'étaient, et donc les occasions de séjour ou de simple passage dans des contrées non encore parfaitement équipées au point de vue de l'hygiène sociale fourniront abondamment des occasions de contamination clandestine à celui qui ne porte pas en lui sa résistance personnelle, son immunité.

3° Les réactions vaccinales, les « dangers de la vaccination » ont été singulièrement grossis dans l'imagination du public, qui éprouve une grande méfiance contre un geste médical dont le bénéfice ne lui paraît pas évident, alors qu'il sait, qu'on est forcé de lui dire que la première conséquence en sera, selon toute vraisemblance, une courte maladie infiniment bénigne, mais... sait-on jamais ?

Dans les milieux populaires, beaucoup ont gardé mauvais souvenir des vaccinations du régiment. Dans les milieux qui s'estiment mieux éclairés, on recueille assez souvent ce jugement péremptoire : « Docteur, je ne suis pas pour la vaccination. »

Et puis, pour les parents, l'enfant apparaît longtemps comme chose fragile, qui n'a pas encore la force nécessaire pour résister à ces réactions mystérieuses et assez inquiétantes. Une certaine pusillanimité passive préfère courir un risque après tout problématique, fût-il sérieux, que d'aller délibérément au-devant d'un inconvénient, modique, il le concède, mais patent.

4° Il ne faut pas, d'ailleurs, croire que dans son universalité le corps médical soit acquis à l'idée que la vaccination antityphique est formellement à conseiller pour les enfants. Il y a là aussi des résistances à vaincre, d'autant que, en présence de jugements discordants, il est au fond compréhensible que le conseil d'abstention prime le conseil d'action dans l'esprit des familles.

Il serait superflu d'insister. Quand il s'agit d'obtenir l'assentiment des parents, le médecin doit patiemment leur démontrer l'erreur qu'ils commettent en opposant un refus catégorique ; puis, déclinant pour lui une responsabilité en somme lourde, il doit dire très positivement aux parents ce qui est vrai : que la fièvre typhoïde est un risque certain, et un risque grave ; que, dans l'état actuel de la médecine, il est des risques que nous ne pouvons pas écarter ; que, dans le cas particulier de la fièvre typhoïde, nous sommes maîtres de cet avenir ; que, si quelque jour leur enfant a la fièvre typhoïde, en mettant les choses au mieux, c'est trois semaines de maladie et trois mois de convalescence et d'arrêt du travail ou des études, et que, si c'est un malheur..., il n'eût pas été inévitable.

Pour la mise en œuvre de la vaccination, le premier point, à vrai dire le seul délicat en pratique, est d'obtenir l'assentiment des parents. Celui-ci acquis, reste à décider :

1° De l'âge auquel il convient de faire une première vaccination ;

2° Du choix du vaccin, qui du même coup commande la technique ;

3° De la durée probable de l'immunité et du moment des revaccinations.

Si l'on accepte que la vaccination antityphique doit être systématiquement appliquée aux enfants, le moment où celle-ci doit être faite dépend :

1° *De l'âge à partir duquel les occasions de contagion deviennent plus fréquentes et plus difficiles à écarter.* Ici, la réponse est simple : dès que l'enfant marche et acquiert quelque indépendance pour se traîner, tripoter les objets de toute provenance, et se livrer à ces jeux passionnants dont l'eau est l'occasion ; la vaccination antityphique est donc désirable dès la deuxième ou la troisième année.

2° *De l'âge à partir duquel l'organisme infantile est capable de répondre par une immunité active à l'injection de l'antigène vaccinant.* Ici, tout le monde est d'accord. Si l'immunisation active du nourrisson est précaire, elle devient régulièrement efficace à partir d'un an. Or, il n'y a pas de contre-indication à invoquer du fait des réactions plus fortes sur un orga-

nisme encore fragile. Il semble que les réactions vaccinales cliniques soient plus souvent légères chez les petits que chez les grands et les adultes. Ceci se comprend ; l'allergie aux corps microbiens typhiques et paratyphiques est moindre, ou moins probable, pour un organisme encore neuf à l'égard de ces germes.

3° *Des considérations d'opportunité étrangères au problème de la vaccination : celles-ci fixeront notre choix.* La principale contre-indication à la provocation délibérée d'une réaction vaccinale est l'existence éventuelle d'une tuberculose pulmonaire évolutive ou d'une contamination tuberculeuse, même non évolutive cliniquement, mais cependant récente. Il n'est pas prudent, dans ces conditions, de provoquer un choc thérapeutique ou vaccinal, qui peut être l'occasion d'une évolution ou d'une diffusion bacillaire. Personnellement, nous avons vu une méningite tuberculeuse se déclarer un mois après une deuxième injection de vaccin T. A. B. chez un enfant en état général superbe et dont la contamination par le bacille de Koch était inconnue. Il est impossible de rien affirmer, mais il est raisonnable de penser que le choc vaccinal a pu être pour quelque chose dans l'éclosion de cette méningite.

Il est donc désirable d'écarter de la vaccination les jeunes enfants récemment contaminés par la tuberculose, et il est peut-être sage de ne pas faire d'injection de vaccin antityphique dans les familles de tuberculeux, et, quand on a peu de renseignements certains sur la famille, sans avoir au préalable fait une cuti-réaction.

Or, s'il est indiqué de conférer aux enfants précocement l'immunité antityphique, sous les réserves qui viennent d'être dites, on le fera avec d'autant moins de risques chez des petits de un à deux ans, âge où les enfants des villes sont encore en très grande majorité indemnes de toute contamination tuberculeuse. On leur confère l'immunité antityphique sans craindre de réveiller une infection latente. Il n'en va pas de même plus tard, quand la vaccination est différée jusqu'à cinq ou dix ans. On est parfois arrêté par un fléchissement de l'état général, que nous observons souvent à la période de croissance prépubérale, et à propos duquel la question reste souvent incertaine de décider s'il n'est pas l'expression d'une infection tuberculeuse atténuée, qui n'évoluera pas dans la très grande majorité des cas, mais qu'il serait cependant imprudent de compliquer par une réaction vaccinale.

Le dernier argument d'opportunité est tiré de la commodité des vaccinations associées : l'âge de la vaccination antidiphtérique commandant celui de la première vaccination antityphique.

De tout ceci, nous conclurons que l'âge optimum est, pour la vaccination antityphique, au delà de un an, de quinze à dix-huit mois.

Sur le choix de la méthode de vaccination, on pourrait discuter les avantages réciproques de la vaccination buccale et de la vaccination hypodermique. Personnellement, nous n'attachons aucune foi à la valeur préventive des méthodes de vaccination par voie digestive. Nous ne possédons à l'heure actuelle aucune technique qui nous permette directement de juger de la qualité, de l'intensité, même de l'existence d'une immunité antityphique artificiellement provoquée. Nous ne pouvons porter sur l'efficacité de telle ou telle technique qu'un jugement statistique. La vaccination par injection a fait indiscutablement sa preuve à cet égard, et ceci ne nous paraît pas être le cas pour les entéro-vaccinations.

Il faut donc, à notre sens, recourir à un vaccin injectable. En France, le type des vaccins antitypho-paratyphiques efficaces nous est fourn par le vaccin T. A. B. de l'institut Pasteur, et comporte deux injections à vingt jours d'intervalle — et, mieux, trois injections. Personnellement, eu égard aux difficultés de faire accepter la vaccination, nous ne faisons chez les tout-petits que deux injections, nous proposant d'ailleurs de procéder ultérieurement à des injections de rappel.

Dans ces conditions, il n'est pas possible certes de décider, *a priori*, de la durée probable de l'immunité (1), mais il nous paraît raisonnable d'admettre qu'elle reste suffisante pendant six à huit ans. C'est-à-dire que, dans l'hypothèse d'une primo-vaccination réalisée dans le cours de la seconde année, il faudrait procéder à une nouvelle vaccination, par une seule injection de rappel, avant la dixième année. Il y a intérêt à ne pas différer au delà la vaccination antityphique. Qu'il s'agisse de primo-vaccination ou de simple réactivation, tous les cliniciens sont d'accord pour opposer la gravité

(1) TANON, ROCHAIX et CAMBESSÉDÈS, Académie de médecine, 24 novembre 1936.

réelle de la fièvre typhoïde des enfants, et particulièrement des filles à la période pubérale, à la bénignité, toute relative d'ailleurs, des infections éberthiennes des tout jeunes enfants. Ultérieurement, il sera prudent de rajeunir l'immunité vers quinze ou seize ans, par une nouvelle injection de rappel.

Ceci vaut en période normale, et dans les milieux ou les villes indemnes de toute endémie typhique, mais dans d'autres circonstances — une épidémie soudaine, un voyage dans des pays connus par l'existence endémique de fièvres typhoïdes et de fièvres typhoïdes graves — il faut sans délai procéder à l'injection de rappel. Nous savons que nos confrères du Maroc recommandent des vaccinations annuelles de toute la population, et ceci vaut pour les enfants comme pour les adultes.

Quand une épidémie éclate brusquement dans une collectivité jusqu'alors indemne, il nous paraît désirable de recourir rapidement à une vaccination active de tous les sujets menacés, réserve faite des contre-indications individuelles. Cette pratique a été critiquée, et certains déconseillent la vaccination quand éclate une épidémie massive, par crainte d'intervenir pendant la période d'incubation et d'aggraver une fièvre typhoïde non encore identifiée. Personnellement, nous avons une opinion tout opposée, et, quand nous avons à soigner une fièvre typhoïde dans une famille, nous procédons à la vaccination immédiate de tous les enfants.

Le principe de la vaccination antityphique des enfants étant admis comme désirable, y a-t-il lieu d'en réserver l'application au médecin des familles ? ou doit-on la confier aux organisations d'hygiène sociale, dans les crèches, les dispensaires, les écoles ? Y a-t-il lieu de demander des textes législatifs qui — sous certaines conditions, et lesquelles ? — rendraient la vaccination antityphique obligatoire ?

Il est certain que, dans une telle question, il y a des variations importantes suivant les pays, et dans un même pays suivant les régions, plus ou moins menacées. Il y a lieu également de tenir compte de l'opinion du public, qui accepterait ou refuserait la mise en discussion ou l'application de ces textes.

Personnellement, dans une maladie comme la fièvre typhoïde, dont la prémunition peut être assurée dans des conditions en somme satisfaisantes par les méthodes dites de prophylaxie des germes, nous croyons que la tâche des pouvoirs publics doit se limiter à la mise en œuvre de celle-ci.

La prophylaxie du terrain par vaccination active ne va pas sans certains inconvénients, et comporte certaines contre-indications définitives ou temporaires, dont seul un médecin peut être juge ; et il ne saurait être question de vaccination systématique sans que le cas particulier de chaque enfant soit envisagé. On ne saurait donc confier à des infirmières cette mission, et il nous paraît impossible dans les crèches, ou les écoles, de procéder à des vaccinations antityphiques sans l'assentiment des parents. Dans cette question, la tâche des médecins chargés des consultations d'enfants, des médecins des écoles et des infirmières d'hygiène sociale est de faire peu à peu l'éducation du public pour le convaincre et le disposer à accepter.

Que la vaccination soit réalisée par le mé decin de la famille ou par le médecin d'un dispensaire, il importe peu, si les parents ont donné leur consentement, et si dans l'une ou l'autre hypothèse on est assuré d'un examen médical suffisant de chaque enfant, qui à notre sens doit comporter, outre l'examen général habituel, une cuti-réaction, éventuellement une radiographie et une analyse des urines. Dans l'enfance, indépendamment des maladies générales, des lésions viscérales et des grands troubles de la nutrition, la grande contre-indication est une tuberculose évolutive, quelle qu'en soit la localisation : nous dirions même une primo-infection tuberculeuse récente, même si celle-ci ne se traduit par aucun signe physique, radiologique ou somatique.

Dans le cas d'une contamination tuberculeuse récente, il faut, sauf indication spéciale, remettre de deux à trois ans une vaccination antityphique.

On voit combien la question est délicate, elle ne peut être réglée par une formule impérative, incluse dans un texte législatif. Il y faudrait de toute nécessité admettre des contre-indications laissées à l'appréciation médicale. Et dans l'état actuel de l'opinion du public, et même de l'opinion médicale, il nous semble que, au moins en France, une telle loi n'aurait nulle chance ni d'être promulguée, ni, si par impossible elle l'était, d'être appliquée.

***

Du jour où une méthode régulièrement efficace, inoffensive et pratique de vaccination préventive contre une des grandes infections qui menacent l'enfance est connue, il va de soi qu'il est désirable d'en faire bénéficier le plus grand nombre possible d'enfants.

Dans l'état actuel des choses et dans nos climats, le problème théorique et pratique de la vaccination préventive est réalisé par les anatoxines diphtériques et tétaniques, et par le vaccin microbien antitypho-paratyphique. Il est possible que, quelque jour prochain, il en soit de même pour la coqueluche et la scarlatine : ici, le problème n'est pas encore résolu.

Un obstacle pratique à la réalisation de ces multiples vaccinations serait la multiplicité même des injections vaccinales nécessaires, si chaque vaccination devait être faite isolément. Fort heureusement pour la médecine préventive — et c'est une des grandes choses établies par MM. Ramon et Zoeller (1) — bien loin de nuire à l'immunité, l'adjonction à une anatoxine d'un vaccin microbien susceptible de provoquer une réaction locale au point d'injection renforce le degré de l'immunité antitoxique. Le vaccin antityphique joue le même rôle que le tapioca dans les classiques expériences de Ramon.

La vaccination associée ne se justifie pas seulement par des avantages de commodité, mais, au point de vue immunologique, elle est un perfectionnement indiscutable de la méthode des vaccinations par les anatoxines.

Dès les premières publications de MM. Ramon et Zoeller (2), la méthode a été appliquée aux élèves de l'École des infirmières de l'Assistance publique, par MM. L. Martin, G. Loiseau et A. Laffaille (3).

En octobre 1936, au Congrès d'hygiène de Paris, MM. Loiseau et Laffaille, dans un rapport sur les vaccinations associées chez l'adulte, pouvaient faire état d'une expérience de dix ans et publier les résultats résumés dans les deux tableaux ci-contre :

	NOMBRE.	RÉACTION DE SCHICK 6e semaine après la 3e injection.		POURCENTAGE d'immunisés en p. 100.
		Négative.	Positive.	
Infirmières de la Salpêtrière ...	229	228	1	99,55
Infirmières du Comité de Défense contre la Tuberculose.	174	172	2	98,86
Élèves de l'École centrale	63	62	1	98,32
Total	466	462	4	99,15

Nous extrayons les documents suivants du

(1) G. RAMON, *C. R. Acad. des sciences*, t. CXXXXVII, 1933, p. 1861.
(2) G. RAMON, *Bull. Soc. cent. méd. vét.*, t. CI, 1925, p. 227.
(3) L. MARTIN, G. LOISEAU et A. LAFFAILLE, *Annales de l'institut Pasteur*, t. XXXXII, 1928, p. 1010.

	RÉSULTAT DU DOSAGE DU POUVOIR ANTITOXIQUE AU COURS DES VACCINATIONS ASSOCIÉES									
	AVANT.		12 JOURS après 1re injection.		12 JOURS après 2e injection.		12 JOURS après 3e injection.		40 JOURS après 3e injection.	
	Schick.	Unités antitoxiques.	Schick.	Unités antitoxiques.	Schick.	Unités antitoxiques.	Schick.	Unités antitoxiques.	Schick.	Unités antitoxiques.
D'Aur........	+	< 1/30	+	< 1/30	o	> 1/30 < 1/20	o	= 1/2	o	> 1/2 < 1
Nor	+	< 1/30	+	< 1/30	+	1/30	o	= 1/10	o	= 1/10
Nar	+	< 1/30	+	< 1/30	+	1/30	o	> 1/5 > 1/2		= 1/2
Ga...........	+	< 1/30	o	= 1/2	o	= 3	o	3-4	o	= 4
Ga...........	+	< 1/30	o	= 1/5	o	= 1	o	= 3	o	= 4
Ga...........	+	< 1/30	o	= 1/20	o	= 1/2	o	> 1/2 < 1	o	= 1/2
Lo	+	< 1/30	+	< 1/30	o	> 1/20 < 1/10	o	> 1/2 < 1	o	> 1/2 < 1
So	+	< 1/30	+	< 1/30	o	= 1/10	o	= 1/2	o	= 1/2

rapport de M. G. Ramon au Congrès international de microbiologie, Londres, 1936 :

« Dans un orphelinat où Chr. Zoeller avait entrepris la vaccination associée antidiphtérique-antityphoïdique, 217 sujets, dont les âges s'échelonnaient de sept à vingt ans, ont été vaccinés. Deux mois après la dernière injection, les épreuves de Schick pratiquées ont été négatives chez tous les sujets vaccinés...

« Après avoir réalisé la vaccination associée antityphoïdique-antidiphtérique chez 3 000 enfants Anson-B. Ingels (1) conclut que l'immunisation antidiphtérique associée à l'immunisation antityphoïdique aboutit à un effet marqué et plus durable que la vaccination simple...

« Dernièrement, Pilod et Jude (2) ont examiné le contenu en antitoxine diphtérique du sérum de sujets vaccinés à l'aide du vaccin associé composé d'anatoxines diphtériques et tétaniques de T. A. B. Ils ont constaté que, sur 218 sérums prélevés huit jours après la dernière injection, un seul titrait moins de 1/30 d'unité, tous les autres titraient davantage jusqu'à 100 et 200 unités. Après dix mois, chez 10 p. 100 de ces sujets, le taux d'antitoxine était descendu au-dessous de 1/30 d'unité, ce qui justifie l'injection dite de rappel. »

Personnellement (3), dès que nous avons eu connaissance de la méthode (1927), nous avons systématiquement associé vaccin antityphique et vaccin antidiphtérique pour injecter les jeunes enfants dès qu'ils ont atteint l'âge normal de la vaccination antidiphtérique : quinze à dix-huit mois. Nous avons vacciné aussi dans notre clientèle privée plus de 150 enfants et n'avons jamais eu à regretter, soit par des réactions excessives, soit par une diphtérie chez nos vaccinés, d'avoir appliqué la technique de Ramon et Zoeller. Ce que nous avons dit dans la première partie de ce travail sur l'utilité de la vaccination précoce des jeunes enfants nous dispense de tout commentaire. Les contre-indications à cette pratique sont celles de la vaccination antityphique isolée, et nous insistons à nouveau sur la contre-indication qui résulterait d'une contamination tuberculeuse précoce.

La méthode des vaccinations associées, d'abord limitée à la prophylaxie de la diphtérie et de la fièvre typhoïde, s'est enrichie par la découverte de l'anatoxine tétanique. Il n'y a pas de discussion à ce sujet ; la vaccination antitétanique à l'anatoxine des jeunes enfants est désirable, car, si le tétanos est dans l'ensemble peu fréquent, reste qu'il constitue un danger toujours présent, et que la pratique des injections sériques à propos des innombrables traumatismes légers ou graves, auxquels sont exposés journellement tous les enfants, résout d'une manière assez peu satisfaisante pratiquement le problème de la prévention du tétanos. Une expérience assez importante du tétanos à la clinique des maladies infectieuses nous a convaincu que les cas de tétanos à propos desquels il est impossible de trouver une porte d'entrée sont aussi communs que ceux pour lesquels il existe une porte d'entrée manifeste. Il est d'ailleurs fort important de souligner que, si un traumatisme nouveau affecte un enfant antérieurement vacciné à l'anatoxine, il est toujours possible soit de réactiver son immunité par une injection de rappel d'anatoxine, ce qui ne comporterait pas de réaction sérique, soit d'injecter du sérum antitétanique.

On ne voit pas quelle serait la contre-indication à une vaccination systématique, puisque les probabilités de réactions locales ou générales sont pratiquement nulles.

La loi française rend obligatoire pour tout le contingent à l'incorporation les vaccinations antityphique, antidiphtérique et antitétanique. Celles-ci sont appliquées suivant la technique des vaccinations associées et donnent toute satisfaction.

Dans la population civile, la vaccination se répand de plus en plus, M. Giraud (4), à Marseille; Mlle Rougier (5), à Lyon ; M. J. Carles (6), à Bordeaux, se montrent des protagonistes enthousiastes de la méthode.

Sur le réseau du chemin de fer Paris-Orléans, sous l'impulsion de M. L. Bazy (7), la vaccination associée s'étend de plus en plus aux cheminots et à leurs familles.

A l'instigation de Mlle G. Dreyfus-Sée (8), la Société des médecins inspecteurs scolaires a

(1) ANSON-B. INGELS, *Amer. Med. Journ. of Public Health*, t. XXIV, 1934, p. 1054.

(2) PILOD et JUDE, *Acad. de médecine*, 26 mai 1936.

(3) J. CATHALA, *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 3 juillet 1931, p. 1262.

(4) P. GIRAUD, *Société de médecine de Marseille*, mars-avril 1934.

(5) A.-Z. ROUGIER, *Journal de médecine de Lyon*, 5 mars 1934.

(6) J. CARLES, *Soc. méd. et chir. de Bordeaux*.

(7) L. BAZY, *Presse médicale*, 21 juillet 1934, n° 58.

(8) G. DREYFUS-SÉE, *Bulletin Assoc. internat. de pédiatrie préventive*, 1935. I-II-8, et *Médecine scolaire*, 1er février 1936.

émis l'an dernier le vœu qu'il soit pratiqué dorénavant dans les écoles une vaccination associée antidiphtérique et antitétanique dans les mêmes conditions et à la place de la vaccination simple antidiphtérique actuelle.

L'institut Pasteur délivre à l'heure actuelle, pour la vaccination associée, des boîtes de trois ampoules renfermant soit les deux anatoxines antidiphtérique et antitétanique, soit ces deux anatoxines réunies au vaccin T. A. B.

Dans les familles, le médecin peut, à son choix, et après avoir consulté les parents, faire une vaccination double, soit une vaccination triple. La technique est des plus simple : 3 injections à intervalle de trois semaines, ou 2 injections suivies un an plus tard d'une injection de rappel, qui peut être faite plus tôt si une épidémie menace.

Nous conseillons de faire chez tous les enfants sains non tuberculeux la vaccination triple dans le courant de la seconde année, vers quinze à dix-huit mois ; puis, vers huit ans ; et vers quinze ans une nouvelle injection de rappel, soit de vaccin triple, soit, si l'enfant a été dans des milieux où a sévi la diphtérie, sans que lui-même ait été contaminé, et pour éviter les anatoxi-réactions diphtériques, une injection mixte des seuls vaccins antityphique et antitétanique.

Ces vaccinations triples polyvalentes peuvent être effectuées ou dans les familles, ou dans les centres de vaccinations adjoints à des dispensaires ou à des hôpitaux, et sous la direction et le contrôle de médecins.

Mais, si nous sommes intimement convaincu qu'il y a le plus grand intérêt pratique et théorique à associer les vaccinations anatoxiques à la vaccination antityphique, nous sommes obligé de reconnaître que, dans le fait, la vaccination antityphique suscite certaines résistances et qu'il importe d'éviter que beaucoup de sujets, refusant la vaccination triple, n'échappent à la vaccination associée bianatoxique qu'ils eussent acceptée volontiers.

Il convient donc, à l'heure actuelle, dans les centres de vaccination, à l'âge préscolaire, de pratiquer de manière générale la vaccination mixte antidiphtérique et antitétanique, tout en faisant valoir les avantages que présenterait la vaccination triple.

A l'âge scolaire, il est désirable que la double vaccination antidiphtérique et antitétanique soit rendue obligatoire, et il y a tout intérêt à ce que le service de l'inspection médicale des écoles procède à la vaccination systématique des enfants dont les parents ne pourraient fournir un certificat de vaccination délivré par leur médecin ou par un centre de vaccination — certificat indiquant la qualité du vaccin injecté, les doses et les dates des injections.

Il y a certes une objection à cette manière de faire : certains certificats peuvent avoir été délivrés par pure complaisance, ou sur des déclarations mensongères — et certains praticiens ne sont pas toujours en état de refuser le certificat réclamé. Certains enfants échapperaient ainsi à la vaccination. Pour d'autres, l'immunité acquise dans la seconde année, par exemple, peut avoir fléchi sans que rien ne le fasse soupçonner. On conçoit donc la pratique systématique de l'injection de rappel pour tous les enfants admis à l'école, et de la vaccination complète à trois injections pour tous les sujets neufs. Il ne semble pas que les parents doivent faire sérieusement obstacle à l'injection de rappel.

Par contre, il nous paraît peu désirable, par méfiance systématique, d'imposer une vaccination intégrale à 3 injections à tous les enfants d'âge scolaire, même vaccinés antérieurement. Il est, en effet, probable que la première conséquence d'une telle manière de faire serait de reculer jusqu'à l'âge scolaire la vaccination antidiphtérique ; or, on ne saurait l'oublier, la diphtérie n'attend pas jusqu'à la cinquième ou sixième année pour exercer ses ravages.

LES CONVULSIONS INFANTILES

Étude clinique et thérapeutique

PAR

le Dr L. BABONNEIX

Médecin du service d'enfants de l'hôpital Saint-Louis.

Rien de plus malaisé que d'écrire sur l'éclampsie infantile un article qui soit didactique sans cesser d'être clinique, et ce pour plusieurs raisons :

1º Il n'y a pas *une*, mais *des* convulsions, que distinguent non seulement leurs *causes*, mais encore leur *symptomatologie* : elles peuvent, selon les cas, être légères ou graves, uniques ou répétées, toniques ou cloniques, relever de l'épilepsie, de la spasmophilie, reproduire ou non les traits de la rigidité décérébrée, etc., et leur *pronostic*, ici bénin, là sévère, suivant qu'elles disparaissent sans laisser de traces, comme dans le cas cité par le professeur Marfan à la *XIIe Session de l'Association internationale pour la protection de l'enfance* (Paris, 19-22 juillet 1937), ou qu'elles aboutissent en quelques heures à la mort, là encore, suivies, à échéance lointaine, du développement d'une encéphalopathie infantile. Comment vouloir faire rentrer de force tous les cas dans une même description ? Comment les couler dans le même moule ?

2º Malgré les perfectionnements de la technique moderne, l'*examen d'un petit éclamptique reste toujours délicat et incomplet*. Assiste-t-il à la crise, le pédiatre — qui n'est pas forcément un neurologiste — et qui est rarement en liaison avec l'accoucheur, devra se contenter de l'analyse symptomatique ; or il n'est pas très aisé, chez un nourrisson en proie à des convulsions, d'interroger à fond la motricité, la sensibilité, les réflexes, la conscience. N'est-il appelé qu'une fois tout rentré dans l'ordre, il doit, assurément, faire pratiquer les recherches biologiques nécessaires, qui, en principe, doivent combler les lacunes de la clinique. En principe seulement ! Pour des raisons sociales ou parce qu'on se trouve loin de tout laboratoire, elles ne sont pas toujours possibles ou ne sont pas effectuées en temps opportun. Elles comportent de graves causes d'erreur. Elles peuvent être normales ou subnormales. Pathologiques, elles sont souvent d'interprétation difficile.

3º *Plusieurs influences pathogènes peuvent intervenir simultanément.*

4º Notons enfin que *c'est par un véritable abus de langage qu'on parle de leurs conséquences.* Elles sont, à l'influence pathogène qui les a produites, ce qu'est l'expectoration rouillée à la pneumonie, la splénomégalie à la fièvre typhoïde, le rythme de Cheyne-Stokes à l'urémie. Elles ne sont qu'un symptôme. Depuis quand, en pathologie générale, accorde-t-on aux symptômes les pouvoirs qui, seuls, appartiennent à la maladie ? Depuis quand prend-on l'effet pour la cause ? Sous ces réserves, reconnaissons que, *lorsqu'il s'agit de fixer l'avenir des petits malades*, les difficultés ne s'atténuent pas. Dans la plupart des cas, on perd de vue ceux qui avaient été soignés à l'hôpital. Seuls, peuvent être suivis ceux qui appartiennent à la clientèle de ville. Non tous, assurément, mais au moins quelques-uns d'entre eux ! Inversement, lorsque les parents vous amènent un enfant atteint de troubles mentaux ou nerveux et que vous leur demandez si, jadis, il y a eu des convulsions, ils peuvent, de la meilleure foi du monde, vous induire en erreur, tantôt parce qu'ils admettent, *a priori*, une éclampsie qui n'a pas existé, tantôt parce qu'ils ont ignoré ou méconnu une éclampsie qui a réellement existé.

Ce n'est donc qu'avec une extrême circonspection que nous nous aventurerons sur un terrain aussi mouvant et que, conformément au désir qui nous a été exprimé, nous parlerons seulement de clinique et de thérapeutique, non sans déclarer, une fois pour toutes, que nous nous occuperons exclusivement des convulsions du premier âge, c'est-à-dire de celles qui surviennent chez les « moins de trois ans », et qui, d'ailleurs, sont infiniment plus rares qu'autrefois.

La clinique.

Les classiques distinguent des accès :

1º *Complets*, débutant par une phase tonique, continuant par une phase clonique et se terminant par résolution ;

2º *Incomplets* ;

3º *Irréguliers* ou *atypiques*.

§ 1. Les accès complets. — Leurs caractères sont assez connus pour que point ne soit besoin de leur consacrer une nouvelle description, renvoyant les amateurs de « beau languaige » à la célèbre clinique de Trousseau (1).

Quelle est leur véritable nature ? C'est ce qu'il est souvent impossible de dire. Schématiquement, trois éventualités :

1° Les uns sont *liés à l'épilepsie*, non qu'ils se transforment en cette affection, mais parce que, déjà, ils sont d'essence comitiale ; pour nous, comme pour MM. G. Heuyer et Longchampt, ce sont, de beaucoup, les plus fréquents ; ultérieurement, en effet, apparaissent, chez les enfants qui en ont été atteints, des phénomènes comitiaux typiques : grandes crises, petites crises sous la forme de vertiges ou d'absences, équivalents.

2° Les autres sont un symptôme de *spasmophilie* (Escherich, Ed. Lesné et Turpin, Fonteynes). Ne sait-on pas que le premier symptôme de la parathyroïdectomie expérimentale, c'est l'apparition d'éclampsie généralisée ? Elles se caractérisent (F.-B. Lévy) par « la constatation d'un signe de Chvostek et d'une hypocalcémie, stigmate sanguin symptomatique de l'état spasmophile ; la gravité du pronostic immédiat : la possibilité d'une syncope mortelle au cours d'un accès d'apnée paroxystique ».

3° Pour les autres, *diverses hypothèses sont possibles :* modifications brusques de la circulation intracranienne, qu'il s'agisse du sang ou du liquide céphalo-rachidien, hyperthermie (R. Debré), encéphalite aiguë, comme dans les deux cas suivants, choisis entre tant d'autres.

Le premier concerne une petite fille dont nous connaissons parents et grands-parents, qui était venue au monde dans les meilleures conditions, et qui, brusquement, fut prise de convulsions très violentes, suivies d'une période comateuse ayant duré deux jours. Aucun des innombrables examens sérologiques ne permit d'incriminer le tréponème. Le traitement spécifique resta entièrement inactif. Les années ont passé, la petite fille est devenue une jeune fille dont l'aspect général est florissant, mais qui garde, hélas ! des séquelles définitives : épilepsie, arriération, troubles du caractère.

(1) A. Trousseau, *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*, 1862, II, in-8°, p. 75-101.

Quant au second, nous l'avons suivi avec le professeur Mouriquand (de Lyon).

Un petit garçon de deux ans et demi est pris brusquement de convulsions qui ne tardent pas à se répéter. A cinq ans, ce qui domine, chez lui, ce sont : 1° les crises comitiales ; 2° la turbulence, accompagnée de troubles du caractère : impulsions, violences, indiscipline, peut-être exhibitionnisme, et de l'intelligence. La ventriculographie, effectuée par M. Cl. Vincent, montra l'absence de toute tumeur. Étant donné qu'il n'existait aucune raison anamnastique, clinique ou sérologique de penser à une syphilis congénitale et que les accidents procèdent par poussées, force nous a été de conclure à une encéphalite évolutive, due à un virus neurotrope indéterminé.

Il est vraisemblable que nombre de *méningites* des anciens auteurs relevaient de ces virus neurotropes qui sont très nombreux et dont, seul, est à peu près identifié celui qui cause l'encéphalite léthargique.

§ 2. Les accès incomplets. — Les plus intéressants sont ceux où n'existent que des contractures, ou crises toniques, sans mouvements cloniques. Il en existe, assurément, de nombreuses variétés.

La plupart figuraient jadis, dans les ouvrages didactiques, au chapitre *Convulsions internes*. Caractérisées par des troubles respiratoires graves : accès de suffocation avec pâleur ou cyanose, accompagnés d'un sifflement inspiratoire, dû au passage de l'air dans un larynx spasmodiquement rétréci, et capables de se terminer par la mort subite, elles sont aujourd'hui identifiées au spasme de la glotte. Or, depuis les recherches d'Escherich, celui-ci est rattaché à la tétanie, ou spasmophilie, ainsi qu'en témoignent les arguments suivants :

a. *Entre le laryngospasme et la contracture des extrémités de la tétanie*, existe une analogie évidente, qui avait frappé des auteurs tels que Trousseau, Henoch, Rilliet et Barthez ;

b. *Le laryngospasme* a été signalé dans toutes les formes de la tétanie ;

c. *Lorsqu'il semble exister seul, un examen attentif permet, dans la plupart des cas, de*

mettre en évidence d'autres signes de tétanie : signe du facial, hyperexcitabilité galvanique des nerfs moteurs (Escherich), instabilité de la chronaxie, qui s'élève, lors de la crise, tant au point polaire que pour le nerf, alors que la rhéobase diminue (G. Bourguignon), hypocalcémie, alcalose sanguine (R. Turpin).

La question est donc jugée : la plupart des convulsions internes relèvent de la spasmophilie.

Certaines autres appartiennent peut-être à la *rigidité décérébrée*, dont on rapproche aujourd'hui les *crises cérébelleuses* (*cerebellar fits* de H. Jackson).

Avec le regretté A. Philibert et M. J. Sigwald, nous avons eu l'occasion de suivre pendant plusieurs mois un petit garçon de trois ans dont le développement, tant physique qu'intellectuel, jusqu'alors normal, s'arrêta vers le sixième mois, à la suite d'une poussée fébrile de cause obscure. Vers mai 1936, apparition de crises singulières qui évoluent en deux temps : une première, durant une demi-minute, avec fixité du regard, arrêt de tout mouvement volontaire, silence contrastant avec les cris qui, d'habitude, sont incessants ; une fois ou deux, au début, l'un de nous a constaté, à ce moment, de l'opisthotonos et l'hyperextension des membres ; une deuxième, durant de trente à soixante secondes, où apparaît un rythme respiratoire de Cheyne-Stokes typique, avec cyanose au début, et qui, lorsqu'elle se prolonge, semble devoir se terminer par la mort. Les divers examens complémentaires : radiographies du thorax, pour éliminer l'hypertrophie du thymus, du crâne, examen du liquide céphalo-rachidien, du fond d'œil, ne donnèrent aucun résultat. De même, l'examen neurologique, abstraction faite d'un léger degré d'hydrocéphalie. Il n'existait, entre autres, aucun signe de spasmophilie. Nous nous sommes demandé s'il n'y avait pas, dans ce cas, *blocage de la fosse cérébrale postérieure*, avec enclavement de l'amygdale dans le trou occipital. C'est ce mécanisme que nous aurions invoqué sans hésiter si l'attitude caractéristique avait été plus constante et si l'on avait constaté de la stase papillaire. Malheureusement, celle-ci, recherchée par M. L. Dupuy-Dutemps, faisait défaut. Aussi M. Th. de Martel, appelé en consultation, refusa-t-il d'intervenir.

§ 3. Les ACCÈS IRRÉGULIERS ou ATYPIQUES sont surtout représentés par le *spasme du sanglot* (*convulsions émotives respiratoires* de Stier et Rems), découvert par Neumann et Ibrahim en 1904, bien étudié par Mlle Françoise Bernard-Lévy dans une thèse inspirée par le professeur R. Debré (Paris, 1932) et dont voici un exemple typique.

Une petite fille de dix-neuf mois, sans antécédents, tant héréditaires que personnels, nous est adressée, le 25 juin 1937, par le Dr Bérardier, de Gallardon, pour des « crises nerveuses » qui se produisent toujours à l'occasion d'un sanglot. L'enfant vient-elle à être contrariée, elle perd le souffle et se cyanose ; en même temps, les battements cardiaques se ralentissent et s'affaiblissent, la tête se renverse, et l'on a l'impression que la mort est imminente. Heureusement, la respiration reprend son cours, le cœur se régularise et tout rentre dans l'ordre ; à signaler seulement qu'après la crise l'enfant est épuisée, molle et ne veut dormir. Notons aussi qu'il n'y a, chez elle, ni signe de Chvostek, ni signe de Trousseau, ni cranio-tabes et que les traitements habituels de la tétanie ont été essayés sans succès. Nous avons pu rassurer les parents en leur affirmant que ces accidents disparaîtraient avant la fin de la seconde année.

Pronostic.

IMMÉDIAT, il dépend de bien des facteurs.

Facteurs *étiologiques*. Autant il est favorable dans les convulsions survenant à la période initiale des fièvres, autant il doit être réservé dans la plupart des autres.

Abstraction faite du nouveau-né, chez qui il est souvent fatal (Ed. Lesné), il est moins grave chez l'enfant que chez l'adulte : *convulsio et spasmus, uti frequentior in infantibus, ita minus periculosus iis plerumque est quam adultis*, disait Stoll (cité par Trousseau).

Facteurs *cliniques*. Si l'attaque est généralisée, violente, si le pouls et la respiration sont très accélérés, si la fièvre est élevée, si la face est le siège d'une cyanose importante, si la tension du liquide céphalo-rachidien est forte, l'issue fatale est à redouter. De même, si elles se répètent (A. Grenet, d'Œlsnitz), de manière à constituer un véritable état de mal. Pour

André Colin et Mlle Revon, la prédominance des phénomènes toniques comporte la même fâcheuse signification, mais la valeur de ce signe a été contestée (Dupérié, G. Heuyer et J. Longchampt).

Facteurs d'*ordre thérapeutique.* L'introduction, en thérapeutique, de moyens nouveaux : ponction lombaire, barbituriques, rayons ultra-violets, sels calciques solubles, a sensiblement amélioré le pronostic. De même, l'institution du traitement spécifique.

ÉLOIGNÉ, il doit être *réservé*, la plupart des convulsions étant symptomatiques d'une lésion encéphalique, et varie selon qu'on envisage : 1° leurs *causes* ; 2° leurs *séquelles.*

§ 1. LEURS CAUSES. — Dans la *syphilis congénitale du système nerveux*, les convulsions comportent une signification fâcheuse. Innombrables sont les observations dans lesquelles, au cours du premier semestre de la vie, se développaient, sous les yeux mêmes du clinicien, des convulsions répétées, accompagnées de lymphocytose du liquide céphalo-rachidien (M. Pélu). Ultérieurement, encéphalopathie infantile, hydrocéphalie, hémiplégie infantile, paralysie spasmodique type Marfan, surdité ; plus tard encore, tabes ou paralysie générale.

Dans les *encéphalites aiguës*, la restitution *ad integrum* est assurément possible : plus souvent, la maladie continue à évoluer par poussées et, aux convulsions du début, succèdent des crises comitiales, souvent accompagnées d'une aggravation des troubles intellectuels préexistants.

Dans les *traumatismes craniens*, les mêmes réserves sont à formuler, l'épilepsie se substituant aux convulsions et se montrant rebelle aux traitements les mieux conduits.

Que deviennent, lorsqu'ils ne succombent pas à un accès de spasme glottique, les nourrissons atteints de convulsions liées à la *tétanie* ?

Pour M. Riberolles (*Congrès de Toulouse*, 1902), ils sont exposés, *dans l'enfance*, aux troubles nerveux : peurs nocturnes, somnambulisme, arriération mentale, imbécillité ou idiotie, mouvements nerveux involontaires, diarrhée et vomissements périodiques, épilepsie, céphalée, vertiges, etc. ; chez les *jeunes filles*, les troubles de la menstruation sont fréquents, de même que l'hystérie ; chez les *adultes du sexe féminin*, il faut craindre les grossesses pathologiques, les avortements à répétition, les hémorragies de la délivrance, la phlegmatia puerpérale, les hémorragies de la ménopause ; chez les *adultes des deux sexes*, le rhumatisme ; dans la *seconde moitié de la vie*, l'obésité, les bronchites chroniques, l'asthme, le diabète. Ces malades succomberaient presque toujours à la cachexie cardiaque. Nous ne saurions, disions-nous en 1909, avec le professeur Hutinel, souscrire à cette thèse qui fait rentrer dans le cadre des convulsions la pathologie tout entière.

Plus judicieuses nous semblent les remarques des auteurs allemands. Les deux tiers des convulsifs (Thiemich) gardent des troubles de l'intelligence : arriération, le plus souvent, et du caractère : état névropathique, turbulence, sautes d'humeur, irritabilité, impulsions coléreuses, *pseudologia phantastica.* Pour Franckl-Hochwart, la plupart succombent avant la trentaine. Potpeschnigg, d'une longue étude statistique, conclut que, des sujets qui ont souffert jadis de tétanie grave, « beaucoup trouvent une fin prématurée, d'autres restent indéfiniment retardés dans leur développement physique et intellectuel ; seuls, quelques-uns d'entre eux arrivent à la guérison complète ».

§ 2. LES SÉQUELLES. — Séquelles *motrices.* La plus importante est l'*épilepsie.* Les petits convulsifs sont-ils voués au mal comitial ? Question grosse de conséquences, et à laquelle, jusqu'à ces dernières années, il semblait impossible de donner une réponse définitive. Elle a été particulièrement bien étudiée par M. J. Abadie, dans son rapport de 1932 (1), et auquel nous empruntons la plupart des détails qui suivent. Cet auteur envisage tour à tour :

1° *Les rapports réciproques de l'épilepsie commune et des convulsions infantiles.* Cette question se présente sous les deux aspects suivants :

a. *Fréquence des convulsions infantiles dans les antécédents des épileptiques ;*

b. *Fréquence de l'épilepsie commune succédant aux convulsions infantiles.*

2° *L'avenir épileptique des convulsifs infantiles.* Il est évident que certaines éclampsies infantiles ont pour conséquence plus ou moins

(1) *XIIe Réunion neurologique internationale*, Paris, 31 mai, 1er juin 1932, in *Revue neurologique*, 1932, I.

lointaine, et parfois tardive (Dufour, Féré, Menetrier, Monod), l'épilepsie.

Existe-t-il, dans l'état actuel de la science, des signes permettant de prévoir cette évolution ? La question a été étudiée par de nombreux auteurs (A. Colin, Colin et Mlle Revon, Dufour, G. Heuyer et J. Longchampt, Maurice, Monod). M. J. Abadie les divise en signes de *possibilité*, de *probabilité* et de *certitude*, ces derniers étant constitués par « l'apparition et le retour plus ou moins périodique d'accidents francs ou d'équivalents épileptiques tels qu'absences, accès de spasmus nutans, crises toniques, crises procursives », signes qui doivent faire soumettre les enfants chez lesquels on les constate à une surveillance particulièrement active et à leur prescrire, de bonne heure, des soins appropriés.

L'*épilepsie* est donc, de toutes les séquelles motrices, de beaucoup la plus fréquente. Mais ce n'est pas la seule. Souvent, il s'y associe :

a. Des *troubles spasmo-paralytiques*, soit uni, soit bilatéraux.

Les premiers sont représentés par l'*hémiplégie infantile*, qui, le plus souvent, débute de bonne heure, dans les premiers mois, par des convulsions répétées, habituellement unilatérales, souvent accompagnées de fièvre, de malaise et de troubles digestifs, plus rarement d'aura visuelle. Lorsque ces convulsions, qui peuvent s'imbriquer de façon à constituer un véritable état de mal, ont cessé, les parents s'aperçoivent que la moitié du corps à laquelle elles s'étaient localisées reste inerte.

Les seconds sont constitués par les *diplégies infantiles*, dont le type le mieux individualisé est la *maladie de Little*. Toutes les fois que l'on se trouve en présence d'une forme sévère, on peut être certain qu'elle a été annoncée par des convulsions graves et répétées. Rapprochons-en les paralysies pseudo-bulbaires, avec rires et pleurs spasmodiques.

b. Des *mouvements involontaires : athétose et chorée doubles*, qui, eux aussi, débutent de très bonne heure, dans le cours de la première année, soit par une crise éclamptique unique, mais longue, soit, plus souvent, par des crises répétées ; *tics*, dont il faut rapprocher l'onychophagie, la coprophagie, la titillomanie, etc.

c. Des *dystonies d'attitude :* attitude de plicature, de lordose, rigidité décérébrée, comme dans les cas que nous avons observés avec le regretté A. Miget.

d. Des *syndromes atoniques*, au début ou au cours desquels les convulsions ont été signalées par Forster, par Vogt et par nous-même.

e. Des *phénomènes cérébelleux :* ataxie cinétique et statique, asynergie et dysmétrie ; troubles de la parole, scandée, explosive ; nystagmus, etc., appartenant au *syndrome cérébelleux*.

Complications sensorielles. — La *surdité*, fatalement compliquée de *mutité*, peut succéder aux convulsions, lorsque les lésions ont intéressé le labyrinthe ou le nerf acoustique : c'est dire qu'elle complique souvent les méningites cérébro-spinales.

De même l'*atrophie optique*, liée, le plus souvent, à une méningite spécifique et dont nous avons observé plusieurs cas. Quant au *strabisme*, c'est sans doute bien à tort qu'on le rattache systématiquement à des convulsions antérieures. Il s'explique, en effet, soit par la paralysie d'un muscle oculaire, soit par l'amblyopie liée à une lésion rétinienne. C'est la lésion de l'appareil visuel, et non les convulsions, qui se trouve à son origine (L. Dupuy-Dutemps).

Complications psychiques. — Elles sont très fréquentes. Tantôt elles portent uniquement sur les facultés critiques : jugement, raisonnement, et vont, selon les circonstances, de l'arriération simple à l'idiotie, en passant par l'imbécillité, auxquelles on peut rattacher l'enuresis. Tantôt, l'intelligence proprement dite restant à peu près intacte, elles consistent en modifications de l'humeur : nervosité, turbulence, irritabilité, bizarreries, tendance aux colères et aux violences, à la jalousie, terreurs nocturnes, boulimie, etc. Tantôt, et plus souvent encore, coexistent troubles intellectuels et troubles caractériels, faisant des malades des anormaux, des insociables, des inadaptables et obligeant la société à s'occuper de leur subsistance.

Complications diverses. — Signalons : 1° les *modifications de volume du crâne :* microcéphalie ou, au contraire, augmentation de tous les diamètres, en rapport, le plus souvent,

avec l'hydrocéphalie ; 2° les *troubles sphinctériens :* incontinence vésico-rectale ou, plus souvent, uniquement vésicale, celle-ci étant parfois liée à des causes locales ; 3° les *troubles du développement :* nanisme, obésité.

Pour la clarté de la description, nous avons envisagé séparément les séquelles motrices, sensorielles et psychiques, mais il faut bien savoir qu'*en pratique elles s'associent presque toujours*. L'unanimité des auteurs est au moins d'accord sur ce point.

Traitement.

Il peut être *préventif* ou *symptomatique*.

Traitement préventif. — Il consiste à éviter, dans la mesure du possible, les causes habituelles de l'éclampsie : traumatismes obstétricaux ou consécutifs à la naissance, intoxications et, surtout, infections.

Survient-il, chez le nourrisson, une gastro-entérite, on la soignera par les moyens habituels : diète hydrique de courte durée, applications de compresses chaudes sur le ventre, lavages d'estomac et d'intestins, administration, par voie sous-cutanée, de sérums glucosés ou chlorurés, les premiers convenant aux états d'acidose, les seconds, aux états d'alcalose. Y a-t-il présomption de syphilis congénitale, le traitement spécifique sera institué : mercure, sous forme de frictions ou de poudre grise, sulfarsénol, à petites doses suffisamment espacées, le traitement étant toujours effectué par le médecin lui-même et son petit client restant, pendant toute la durée de la cure, sous sa surveillance.

Symptomatique. — Il y a lieu de distinguer :

Des soins immédiats. Le premier, c'est de *déshabiller entièrement l'enfant*. Trousseau ne nous conte-t-il pas, dans ses *Cliniques*, l'histoire d'un bébé chez lequel une crise violente d'éclampsie cessa comme par enchantement quand on lui eut retiré son bonnet? On s'aperçut alors qu'il y était fixé une épingle dont la pointe avait pénétré dans la boîte cranienne de l'enfant.

Il faut ensuite l'*étendre* et *favoriser le jeu normal de la respiration par tous les moyens possibles :* on donnera à sa tête l'inclinaison convenable pour que les mucosités n'encombrent pas le larynx.

Quant aux soins consécutifs, ils peuvent être d'ordre *physique*, *biologique* ou *chimique*, sans oublier le *régime*.

Moyens physiques. — Ils sont représentés par :

1° Les *bains*.

Froids (24°) ou *frais* (28°-32°), ils conviennent surtout (d'Espine et Picot) aux convulsions accompagnées d'hyperthermie. D'après Ausset, ils seraient contre-indiqués chez les tout jeunes enfants.

Tièdes, simples ou de tilleul, ils présentent cet avantage de ne comporter aucune espèce de contre-indication. On peut y laisser l'enfant une heure, deux heures même (Deseille). Pour en compléter l'effet, il est indispensable de placer des compresses froides ou même une vessie de glace sur le front et sur le crâne du petit malade.

2° Les *rayons ultra-violets*, indispensables en cas de convulsions liées à la tétanie.

Moyens biologiques. — Ce sont, essentiellement :

1° Les *émissions sanguines*, indiquées dans trois cas : congestion veineuse du cerveau, se traduisant par la cyanose de la face ; lésions méningées et, surtout, urémie (d'Espine et Picot) et consistant en applications de sangsues soit sur les mastoïdes, soit même sur la région malléolaire.

2° La *ponction lombaire*, indiquée dans la plupart des cas, mais, surtout, chez le nouveau-né venu au monde dans des conditions difficiles (Devraigne) : selon les résultats que donne l'examen complet du liquide céphalo-rachidien, elle fournit au médecin des renseignements précieux, en l'orientant vers l'idée d'une méningite cérébro-spinale ou tuberculeuse, d'une hémorragie méningée, d'une hydrocéphalie, d'une syphilis congénitale intéressant le système nerveux, etc.

3° La *formation d'un abcès de fixation*, en cas d'état de mal (G. Blechmann).

Moyens médicamenteux. — Abstraction faite du *traitement spécifique*, souvent utile, ils sont représentés par les *antispasmodiques :* chloral, bromures, antipyrine, barbituriques, sels calciques solubles.

Le *chloral* est dosé par doses fractionnées toutes les demi-heures :

Nouveau-nés : 0gr,03 à 0gr,05 par jour.
Nourrissons : 0gr,05 à 0gr,20 —

et même plus ; le professeur Hutinel en avait administré un jour $0^{gr},60$ à un nouveau-né en état de mal.

On peut le prescrire soit par la voie buccale (le sirop de chloral du Codex contient 1 gramme du produit par cuillerée à soupe), soit par la voie rectale, en suppositoires ; dans ce dernier cas, les doses mentionnées plus haut devront être doublées.

Il est contre-indiqué dans deux cas : cyanose avec asphyxie, insuffisance cardiaque.

L'action des *bromures*, peut-être moins immédiate, est tout aussi efficace : Ferrand et Weil sont partisans du bromure de potassium ; Legendre préfère le bromure de sodium, en raison des propriétés convulsivantes de l'ion K ; Barthez et Sanné donnent la première place au bromure d'ammonium ; Rœmer et Hannoud, au bromure de camphre.

Ils sont administrés en potion, dont le correctif sera le sirop d'écorce d'orange amère ; les doses varient de $0^{gr},20$ à $0^{gr},60$ selon l'âge.

On peut associer chloral et bromures, en donnant ceux-ci la nuit, celui-là, le jour.

L'*antipyrine* a été recommandée, par M. Montéuis, en lavement, à la dose de $0^{gr},10$ à $0^{gr},30$ pour 5 à 10 grammes d'eau ; elle ne peut être autorisée que si l'on est certain de l'intégrité de l'appareil rénal.

Il faut avouer que tous ces médicaments ont perdu bien de leur importance depuis la découverte des *barbituriques* résultant, comme on sait, de la combinaison d'une molécule d'urée et d'une molécule d'acide malonique, avec élimination de deux molécules d'eau.

$$CO\begin{cases} NH - [H + OH] \\ NH - [H + OH] \end{cases} + \begin{matrix} C = O \\ | \\ C\begin{cases} H \\ H \end{cases} \\ | \\ C = O \end{matrix} = CO\begin{cases} NH - CO \\ \quad\quad\ C\begin{cases} H \\ H \end{cases} \\ NH - CO \end{cases} + 2\,H^2O$$

Urée + Acide malonique. Acide barbiturique.

Cet acide lui-même n'est pas actif, mais, lorsqu'on remplace les H du groupe central $C\begin{cases} H \\ H \end{cases}$ par un radical méthyl (CH^3), éthyl (C^2H^3), etc., on obtient des corps doués, d'une puissante action narcotique. Le luminal, ou le gardénal, est un phényléthylmalonylurée.

$$CO\begin{cases} NH - C = O \\ \quad\quad\ C\begin{cases} C^2H^5 \\ C^6H^{55} \end{cases} \\ NH - C \end{cases}$$

Le gardénal se présente sous forme d'une poudre cristalline, inodore, à saveur légèrement amère, à peine soluble dans l'eau froide, qu'on trouve dans le commerce sous forme de comprimés de $0^{gr},1$, $0^{gr},5$ et $0^{gr},10$. Les classiques (A. Richaud et R. Hazard) conseillent d'en donner un centigramme par année d'âge. En réalité, même chez le nourrisson, ces doses peuvent être augmentées et, sous réserve qu'il n'existe ni insuffisance cardiaque ni déficience rénale, on peut en administrer, sous surveillance et en séparant chaque dose de la précédente et de la suivante d'un délai de plus d'une heure, trois et même quatre centigrammes par jour à des enfants de quelques semaines. Ne sait-on pas, en effet (Gubler), que l'on peut donner, d'un médicament, des doses d'autant plus élevées que l'organisme est dévié, par la maladie, dans un sens opposé à celui du médicament ? C'est au gardénal que la plupart des pédiatres, avec le professeur Marfan, donnent aujourd'hui la préférence, toutes les fois qu'il s'agit de soigner une éclampsie infantile.

Les *sels calciques solubles* sont représentés par le chlorure et le lactate.

Le chlorure peut être donné soit en potion magistrale, soit sous forme de spécialité — il y en a d'excellentes — à forte dose : 2 à 4 grammes par jour. Y a-t-il urgence, on l'introduira dans l'économie, selon la technique des auteurs américains et du professeur Debré, par la sonde stomacale.

Comment utiliser les agents précédents ?

En cas de convulsions liées à la *spasmophilie*, administrer, d'emblée, les sels calciques, comme nous venons de le dire, et ajoutez-y les rayons ultra-violets. Vous pourrez ainsi sauver des enfants qui paraissaient perdus ; j'ai eu ainsi le bonheur de tirer d'affaire, en quelques heures, un nourrisson porteur d'un des plus grands noms de France et dont la mère nous disait en pleurant, au Dr Agasse-Lafont et à moi-même, que, deux fois par jour, son enfant mourait dans ses bras...

En cas de convulsions liées à l'*épilepsie*, rien ne vaut les barbituriques donnés à doses suffisantes.

En cas de convulsions liées à l'*hyperthermie*, administrer des bains frais, mettre sur la tête une vessie de glace, donner des lavements froids.

Aucun médicament n'est indiqué dans le

spasme du sanglot, qui est seulement justiciable d'une psychothérapie prudente et douce.

Les bains tièdes prolongés conviennent à *tous les cas*. De même, la *ponction lombaire*, qui servira à la fois de moyen de diagnostic et de moyen de traitement.

TRAITEMENT ULTÉRIEUR. — La convulsion guérie, il faut continuer à traiter la maladie causale : syphilis congénitale, tétanie, etc. Il faudra surtout éviter tout ce qui pourrait réveiller l'*aptitude convulsive* du petit malade. On écartera de lui toutes les causes d'excitation cérébrale ; on surveillera avec soin ses fonctions digestives ; on lui interdira formellement les bains de mer, les bains salés et sulfureux, le thé, le café, le vin, les liqueurs.

LE TRAITEMENT DES ÉTATS CHOLÉRIFORMES AU COURS DES INFECTIONS PARENTÉRALES

PAR

Marcel LELONG et Raymond JOSEPH

Le terme de choléra infantile, créé en 1820 par Parrish, devrait être réservé, conformément à la pensée de cet auteur, aux diarrhées estivales graves du nourrisson, qui frappent surtout les bébés privés du sein et qui — en apparence sinon en réalité — ont, en quelque manière, un rapport étiologique avec l'allaitement artificiel. En fait, les cas répondant typiquement à une pareille conception sont de plus en plus rarement constatés.

Dans la pratique, ce qu'on observe le plus souvent — et cela non seulement en hiver et au printemps, mais aussi en plein été — ce sont des syndromes cholériformes dont la cause est, à n'en pas douter, une infection extra-digestive, évidente ou occulte, prise dans le milieu dans lequel vit l'enfant, et qui lui est apportée par son entourage. Le mode d'alimentation peut être irréprochable et le cataclysme peut frapper un nourrisson allaité uniquement au sein ; à l'inverse, le mode d'alimentation peut être vicieux, sans qu'il soit cependant permis de faire jouer à la faute alimentaire un rôle essentiel. Pour ne préjuger de rien, à ces états infectieux à type cholériforme, nous donnons le nom d'états cholériformes.

Les traits cliniques des syndromes cholériformes sont si connus, et si impressionnants, que nous n'avons pas à les rappeler : l'altération subite du facies, la déshydration aiguë et la chute verticale du poids, les symptômes nerveux, les troubles profonds de toutes les grandes fonctions attestent la faillite brutale de l'organisme. En quelques heures un nourrisson, la veille encore souvent bien portant en apparence, est transformé en moribond : « il a tourné », disaient d'une manière si suggestive les vieilles surveillantes de l'hospice des Enfants-Assistés.

Dans ces cas, le diagnostic, pour être complet, devrait pouvoir préciser le germe pathogène ainsi que sa ou ses diverses localisations. Tous les microbes peuvent, dans certaines conditions de virulence et de terrain, être à l'origine d'un syndrome cholériforme. Parmi eux, le virus de la grippe, épidémique ou saisonnière, mérite une place de premier plan, à la fois par son extrême contagiosité et son pouvoir pathogène élevé. Puis viennent les germes banaux : pneumocoques, streptocoques, staphylocoques, colibacille, bacille d'Éberth, etc. Le bacille diphtérique, les méningocoques sont quelquefois responsables d'états cholériformes. Plus exceptionnellement, le bacille de Koch ou même le tréponème de la syphilis congénitale peuvent déclencher des manifestations évolutives à type cholériforme. Cette rapide énumération n'épuise certainement pas la liste bactériologique qu'on pourrait établir.

Ces germes agissent soit en développant une septicémie, soit — et c'est le cas habituel — en réalisant en un point variable de l'organisme un *foyer localisé* : infections rhino-pharyngées, adénoïdites, avec leurs complications de voisinage, otites et mastoïdites ; bronchites et broncho-pneumonies, suppurations pulmonaires et pleurales ; pyélonéphrites et suppurations du bassinet et du rein ; arthrites ; ostéites ; pyodermites, eczémas infectés. Toutes les localisations sont possibles et nous ne citons que les principales.

L'infection se présente selon deux modalités évolutives différentes.

Tantôt elle est aiguë : elle sidère brutale-

ment un nourrisson jusque-là sain. Tout se passe comme si, dès son premier contact avec le germe morbide, l'organisme du nourrisson faisait naufrage, sans avoir ni le temps ni les moyens d'esquisser la moindre résistance. Cette faillite immédiate s'explique surtout par les propriétés toxiques et pathogènes du germe ; elle témoigne aussi de la fragilité personnelle du nourrisson, d'autant plus marquée qu'il est plus jeune, ou plus débile, ou plus hypotrophique.

Tantôt l'infection est subaiguë, prolongée, récidivante, à rechutes, voire chronique, procédant par sommations itératives ; et les accidents cholériformes ne surviennent qu'après un certain délai. Pour quelles raisons un germe jusque-là relativement bien toléré acquiert-il soudainement une nocivité qu'il n'avait pas initialement, et déclenche-t-il si subitement un tableau aussi effroyable ? Dans la genèse du syndrome cholériforme, entrent sans doute en ligne de compte des phénomènes de sensibilisation — d'allergie. Si les qualités du germe interviennent, les modifications apportées au terrain par les réinfections subintrantes jouent également leur rôle et peuvent expliquer le déchaînement brusque et la gravité des accidents.

Du point de vue des conditions pratiques du diagnostic, une remarque capitale s'impose : il convient de séparer nettement l'*infection évidente* et l'*infection occulte*. Quand l'infection se laisse reconnaître par une localisation facile à dépister, par exemple un foyer perceptible de broncho-pneumonie, ou une pyodermite grave, l'état cholériforme s'explique aisément. Mais très souvent — le plus souvent peut-être — l'infection n'est pas visible de suite. Profondément cachée, elle ne fait pas sa preuve immédiate : aussi, l'état cholériforme paraît-il faussement primitif, et l'on cherche alors à tort une étiologie alimentaire.

Certes, une enquête quotidienne complète, méthodiquement conduite, doit permettre le dépistage de la localisation infectieuse responsable. Il peut arriver cependant que seule l'autopsie vienne faire la preuve d'une suppuration profonde méconnue : mastoïdite, abcès du cerveau, abcès du poumon, broncho-pneumonie latente, pyélite, etc. Cette notion de l'infection occulte, sur laquelle M. Ribadeau-Dumas insiste à juste titre, doit constamment être présente à l'esprit du pédiatre et doit l'inciter à apporter toujours plus de minutie à ses examens, l'enquête séméiologique étant systématiquement complétée par les recherches spécialisées nécessaires, radiologiques ou biologiques. Dans tous ces cas, l'état cholériforme n'est, au fond, qu'une forme clinique — particulière au premier âge — du syndrome malin infectieux, tel que V. Hutinel le décrivait dans les infections de la seconde enfance.

Ces considérations générales font comprendre qu'en face d'un état cholériforme, l'acte thérapeutique, pour être complet, doit être double. Le traitement symptomatique et physiopathologique s'impose d'extrême urgence et a toujours une importance capitale ; toutes les fois que possible, il doit être associé à un traitement étiologique, c'est-à-dire que le médecin doit mettre tout en œuvre pour dépister et traiter l'infection causale.

Le traitement symptomatique et physiopathologique.

a. SUPPRESSION IMMÉDIATE DE TOUTE ALIMENTATION. — Dès les premiers signes annonciateurs de l'état cholériforme, dès la moindre altération du facies, le médecin doit, comme un réflexe automatique, supprimer le lait et tout aliment ; pendant la phase aiguë de l'état cholériforme, l'intestin, devenu une voie d'élimination, est impropre à l'absorption.

b. LUTTE CONTRE LE COLLAPSUS. — Pour cela, il importe de remuer l'enfant le moins possible et de proscrire tous les soins fatigants, tels qu'enveloppements, sinapisations, bains : certes, ces derniers ont parfois leur utilité, mais leur abus est nuisible. Le mieux est d'utiliser les injections sous-cutanées de préparations camphrées.

c. RÉHYDRATATION MASSIVE. — Le temps vraiment essentiel est la réhydratation massive. La diète hydrique, à l'eau pure, non sucrée, selon la méthode de Marfan, est une technique excellente, qui a pour elle le mérite de la simplicité et de pouvoir s'appliquer aisément en tous lieux. Elle ne réalise cependant pas la mise au repos absolu du tube digestif.

La méthode de beaucoup supérieure à toutes les autres est l'instillation intraveineuse continue, après dénudation de la veine, selon la technique de Karelitz. Elle a été parfaitement

mise au point par le professeur Robert Debré, Julien Marie et leurs collaborateurs (1) ; c'est elle que nous employons dans le service du professeur P. Lereboullet.

Le matériel exigé par cette intervention est constitué par un bistouri, une paire de ciseaux droits à iridectomie, une pince à disséquer, une sonde cannelée, des aiguilles de physiologie à bout olivaire et à mandrin dépassant, du catgut, ce qu'il faut pour faire saillir la veine, enfin l'appareil à instillation : récipient de verre et tube de caoutchouc sur le trajet duquel un stilligoutte en verre permet de vérifier le fonctionnement du goutte à goutte que l'on règle à l'aide d'une pince à vis placée en amont.

Le garrot mis en place, un aide maintient le bras de l'enfant en extension, et l'on choisit, au pli du coude, la veine la mieux visible et la plus volumineuse. Après incision de la peau au bistouri, on dénude cette veine à la sonde cannelée sur une longueur de 3 à 4 centimètres.

Deux catguts sont passés respectivement à la partie inférieure et à la partie supérieure de la veine chargée sur la sonde, et on lie le catgut inférieur.

Puis, tandis qu'un aide exerce sur les deux chefs de catgut supérieur une traction douce qui tend et immobilise la veine, on coupe au ciseau la paroi antérieure du vaisseau.

C'est de cette incision que dépend le succès de l'intervention ; il faut, en effet qu'elle soit suffisante et traverse bien la paroi de la veine antérieure sans léser la paroi postérieure.

On introduit alors l'aiguille dans la veine, et l'apparition d'une goutte de sang, après avoir retiré le mandrin, indique que l'on est bien à l'intérieur du vaisseau.

A l'aide du catgut supérieur, on lie la veine sur l'aiguille et l'on adapte l'appareil à instillation. Reste à immobiliser le bras de l'enfant dans une sorte de gouttière constituée par de petites attelles garnies de toile fine, réunies au moyen d'une bande et qui maintiennent le membre supérieur en extension sans comprimer les éléments vasculo-nerveux de l'aisselle.

On évite le refroidissement du liquide perfusé en faisant passer une anse du tube de caoutchouc dans une cuve réchauffée par une résistance électrique, ou, plus simplement encore, en renouvelant des compresses chaudes autour du récipient qui contient le sérum.

Le goutte à goutte est réglé de telle sorte que l'enfant reçoive environ 150 grammes de liquide par kilogramme de poids et par vingt-quatre heures.

La perfusion veineuse doit fonctionner sans interruption pendant deux à trois jours, ce qui constitue, dans les conditions de la pratique, l'un des points les plus délicats de la méthode. Pendant tout ce temps, un personnel spécialisé doit se relayer au chevet de l'enfant, afin de surveiller le fonctionnement du goutte à goutte, d'accélérer ou de modérer son débit et, au besoin, de déboucher l'aiguille avec un peu de sérum injecté à la seringue.

Quand l'alimentation par la bouche a pu être assurée suffisamment, on enlève la canule en coupant le fil qui la maintient, et il suffit, après désinfection de la plaie, d'appliquer un pansement simple.

Malgré les discussions auxquelles ce problème a donné lieu, nous ne pensons pas que le choix du liquide à injecter ait une importance majeure. Avec Robert Debré, Julien Marie, de Font-Réaulx et M[lle] Jammet, nous injectons du sérum salé à 8 p. 1 000 additionné de sérum glucosé. Le sérum salé ne nous paraît pas nuisible ; au contraire, il est permis, de rappeler les travaux de M. Achard et de continuer à penser qu'il n'y a pas dans l'organisme de fixation d'eau sans sel. D'autre part, le glucose est utile autant en raison de son rôle nutritif que parce qu'il est susceptible de combattre une acidose éventuelle. Mais, en fait, ce qui importe surtout au cours de cette thérapeutique réhydratante, c'est d'injecter de l'eau. L'eau avant tout est nécessaire et, peut-être, suffisante au rétablissement des métabolismes troublés.

Ainsi réalisée, la perfusion veineuse continue représente, comme l'a souligné le professeur Robert Debré, un progrès considérable sur le traitement classique. Aucune autre méthode ne réalise une réhydratation aussi continue et aussi réglée ; aucune ne supprime les vomissements et la diarrhée de manière aussi sûre et aussi rapide grâce à la mise au repos complet du tube digestif qu'elle permet d'obtenir.

Malheureusement, la déshydratation n'est

(1) Robert DEBRÉ, J. MARIE, P. de FONT-RÉAULX et M[lle] JAMMET, Le traitement du syndrome toxique cholériforme. *Le Nourrisson*, mars 1937, p. 57.

pas tout dans les états cholériformes. Le pronostic reste lié à la gravité de l'infection causale sur laquelle la perfusion veineuse n'exerce qu'une action indirecte.

Le traitement étiologique.

Ce programme de première urgence n'est donc que la partie initiale du traitement. L'état cholériforme exprime l'activité d'un foyer infectieux toxigène à dépister, à soigner et, si possible, à extirper ; ultérieurement, les rechutes, les brusques effondrements de la courbe de poids, la réapparition des signes de déshydratation ne font que marquer la persistance de cette infection et ses reprises d'activité.

Toute infection — nous l'avons vu — peut, dans certaines conditions de virulence et surtout de terrain, être la cause d'un état cholériforme, et cela quels que soient sa nature et son siège. Nous ne pouvons que rappeler les cas les plus importants, ceux auxquels il faut toujours penser dans la pratique.

a. En premier lieu, nous plaçons, malgré leur rareté, certaines infections privilégiées, parce qu'elles comportent la mise en œuvre d'urgence d'un traitement spécifique. La diphtérie, par exemple, peut, chez le nourrisson, être la cause d'un état cholériforme. Il faut songer à elle non seulement quand il existe une rhinite typique, avec un écoulement érosif, sanguinolent, unilatéral, mais aussi en l'absence de tout coryza visible. Dans certaines agglomérations hospitalières tout au moins, la diphtérie occulte n'est pas rare, et il faut pratiquer systématiquement l'examen et l'ensemencement de l'arrière-nez pour ne pas laisser échapper une adénoïdite diphtérique cachée derrière le voile du palais ; de même, on ne méconnaîtra pas la vraie nature de certaines localisation cutanées ou conjonctivales en apparence banales. Le succès de la sérothérapie antidiphtérique précoce, dans ces cas, prouve la réalité de l'intoxication diphtérique cholériforme. Les faits, cependant, sont loin d'être simples, et l'éventualité de toxi-infections non diphtériques chez de simples porteurs de germes ne peut être négligée.

La méningite cérébro-spinale à méningocoques et la méningococcémie, elles aussi, prennent quelquefois le masque d'un état cholériforme primitif : on y pensera systématiquement. On recherchera toujours avec minutie les petits signes méningés : une raideur ébauchée, quelques taches pétéchiales, la tension de la fontanelle, tous signes qui, même à leur degré le plus minime, manquent dans ces cas trop souvent. Aussi, au moindre soupçon, on n'hésitera pas à pratiquer une ponction lombaire.

Mentionnons, pour mémoire seulement, la forme cholérique de la dysenterie, amibienne ou bacillaire : ce sont des affections exceptionnelles dans nos pays, mais qui commanderont soit le traitement émétinique, soit la sérothérapie antidysentérique.

b. Dans l'immense majorité des cas, malheureusement, on se trouve en présence d'une infection à germe banal contre laquelle nous ne disposons d'aucune arme spécifiquement adaptée : staphylocoque, streptocoque, pneumocoque, colibacille, entérocoque, etc. Cette infection n'est qu'exceptionnellement disséminée dans le sang : les septicémies ne sont pas fréquemment dépistées chez le nourrisson (Turquety). Le plus souvent, il s'agit d'une *infection en foyer*. Toute la question est de savoir si ce foyer est décelable ou non, s'il est responsable ou non de l'état cholériforme, et enfin s'il est accessible ou non à une thérapeutique utile.

Quand il siège sur la peau, il est facile de voir, en découvrant l'enfant, les érythèmes, les pyodermites, les éruptions bulleuses ou pustuleuses, une érythrodermie desquamative, parfois des escarres fessières, talonnières, occipitales créés et entretenus par le décubitus. Dans ce cas, l'évolution se fait généralement vers la déchéance marastique progressive. Le dénouement brusque par éclosion d'un état cholériforme apparaît plutôt quand l'infection cutanée est moins riche en manifestations et se réduit par exemple à quelques bulles de pemphigus. Dans l'eczéma infecté, on voit souvent les placards érythémato-squameux ou vésiculo-squameux pâlir et s'effacer au moment du déclenchement des accidents cholériformes.

L'infection broncho-pulmonaire, dans ses formes typiques, se traduit par un cortège de signes fonctionnels impressionnants (dyspnée avec polypnée expiratoire, battement des ailes du nez, tirage, cyanose) qui ne laissent aucun doute sur l'existence d'un ou plusieurs foyers, même quand des signes d'auscultation ne sont

pas nettement perçus. Mais, chez le nourrisson très jeune ou débile ou hypothrepsique, ou à la suite de certaines épidémies grippales, l'infection pulmonaire peut prendre le masque d'un état cholériforme primitif : le syndrome fonctionnel classique est alors absent, et, le premier jour tout au moins, l'oreille la plus fine comme la plus exercée est incapable d'entendre le moindre souffle ni le moindre râle : plus tardivement pourtant une auscultation minutieuse met souvent en évidence un petit bouquet de râles fins, du type congestif ou œdémateux. Autrefois, devant l'apparition tardive de signes d'auscultation, on croyait que la bronchopneumonie était une complication terminale de l'état cholériforme : en réalité, malgré les apparences, elle en est plus souvent la cause que la conséquence.

Si l'enquête pulmonaire est négative, on ne manquera pas de penser à la possibilité d'une infection urinaire, si fréquente chez les nourrissons, d'une colibacillurie avec pyurie, macroscopique ou histologique. Dans sa forme toxi-infectieuse aiguë, la colibacillose urinaire peut prendre l'aspect d'un syndrome de déshydratation brutale. Quelques nuances cliniques pourront orienter le diagnostic, telles que la pâleur d'albâtre de la face, nuancée parfois d'un léger subictère conjonctival, un peu d'œdème des paupières, une anorexie rebelle, une langue saburrale. L'examen des urines recueillies systématiquement et prélevées aseptiquement donnera rapidement la certitude.

La fréquence dans la première enfance de l'infection rhino-pharyngée et de ses complications oto-mastoïdiennes est une notion qui remonte aux premiers temps de la pédiatrie, et que confirme l'expérience de chaque jour. Barbillion, dès 1903, eut le mérite le premier de bien poser les éléments du problème en isolant cliniquement l'état cholériforme d'origine otitique, en soulignant la difficulté de reconnaître par l'examen local l'infection oto-mastoïdienne, en mettant en relief le rôle de l'agglomération et du milieu nosocomial dans son éclosion. Plus tard, de nombreux auteurs revinrent sur ce sujet : rappelons seulement les discussions soulevées par une communication de M. Renaud (1921), le rapport de MM. Le Mée et A. Bloch, celui de MM. Ramadier, Guillon et Frejes, et le mémoire de MM. Ribadeau-Dumas, Ramadier, Guillon et L. Melletier. Malgré les progrès apportés par ces récents travaux, tant du point de vue du diagnostic que du point de vue thérapeutique, la question n'a pas reçu de solution définitive.

Les données théoriques en sont cependant fort claires : là où il y a du pus, il faut l'évacuer. Mais la solution pratique en est compliquée par de nombreuses difficultés. Essayons de fixer les points de repère dès maintenant acquis et de les classer selon leur exacte valeur.

En premier lieu, retenons que l'otite, comme n'importe quelle autre infection, peut à elle seule être la cause d'un état cholériforme. La libération par une paracentèse faite à temps du pus en rétention dans la caisse peut être l'acte décisif — nécessaire et suffisant — capable d'arrêter net l'évolution d'un état cholériforme. Une affirmation aussi ferme doit, à plus forte raison, être formulée à propos de la mastoïdite. Preuve anatomique : à l'autopsie d'un nourrisson n'ayant présenté aucune autre manifestation clinique qu'un état cholériforme, on peut ne trouver aucune autre lésion qu'une mastoïdite. Preuve thérapeutique : l'ouverture d'un antre mastoïdien contenant du pus suffit parfois à guérir un état cholériforme. (Ribadeau-Dumas) et il est permis d'espérer qu'avec les progrès de nos méthodes de diagnostic cette heureuse éventualité deviendra moins exceptionnelle.

L'insuffisance habituelle de la séméiologie otologique est malheureusement la deuxième notion que nous devons souligner. A vrai dire, grâce à l'otoscopie systématique et au besoin répétée quotidiennement, l'otite peut toujours être reconnue avec assurance et l'indication de la paracentèse posée avec netteté. Avec l'habitude, on apprend à interpréter justement l'image tympanique et, quoi qu'on en ait dit, un tympan normal permet d'éliminer en toute certitude la crainte d'une otite ; d'autre part, devant un aspect tympanique douteux, il est légitime de pratiquer une paracentèse exploratrice. Mais il n'en est pas de même de la mastoïdite : l'absence de signes directement mastoïdiens est véritablement angoissante ; en effet, il n'y a en général ni douleur contrôlable avec précision, ni rougeur, ni œdème rétro-auriculaire ; la radiographie mastoïdienne, chez le nourrisson, n'est d'aucun secours. Bien mieux, en cas de mastoïdite, tout symptôme apparent d'otite peut manquer, que l'infection mastoïdienne

se soit faite par voie sanguine ou directement par la trompe d'Eustache, ou que l'otite antérieure n'ait pas été reconnue ou soit déjà guérie. Au moment de se résoudre à une opération qui, dans le doute, devra être bilatérale et qui, même réduite à un geste minimum, risquera d'être meurtrière par elle-même, on hésite... Pour décider comme pour différer l'acte chirurgical, on voudrait une certitude : cette certitude est impossible dans l'état actuel de nos techniques d'exploration.

C'est alors que s'impose à l'esprit le troisième terme du problème, que les discussions récentes ont peut-être un peu trop laissé dans l'ombre : même s'il était faisable à coup sûr, le diagnostic de mastoïdite ne devrait pas déclencher, comme un réflexe immédiat et automatique, l'intervention chirurgicale. D'abord, parler de mastoïdite chez le nourrisson est peut-être un abus de langage : à cet âge de la vie, les cellules mastoïdiennes n'existent pas encore ; seul, l'antre est formé : il y a antrite et non mastoïdite. De plus, par suite des dispositions topographiques respectives de l'antre et de la caisse, le pus de l'antre peut s'écouler largement vers la caisse. Ce qui crée l'indication chirurgicale, ce n'est pas la présence de pus dans l'antre, presque constante en cas d'otite, c'est la rétention du pus dans l'antre, l'insuffisance de drainage par voie antérieure, tympanique, amenant la propagation de l'infection au tissu osseux lui-même. Or, chez le nourrisson, une paracentèse faite à temps, bien surveillée, et renouvelée autant de fois qu'il est nécessaire s'il y a oblitération prématurée du tympan, suffit le plus souvent à assurer l'asséchement de l'antrite associée à la suppuration de la caisse.

Telles sont les trois notions fondamentales qui définissent la position actuelle du problème et qu'il importait de dégager : on sent bien qu'elles condamnent toute attitude systématique. Elles sont les vérités élémentaires qui aident à se diriger dans le dédale des cas particuliers si divers. Grâce à elles, le médecin peut, face à sa conscience, établir pour chaque malade une balance des arguments pour ou contre, aussi exacte qu'il est humainement possible.

En faveur de l'antrotomie, on retiendra la persistance des signes généraux toxi-infectieux, leur résistance à un traitement physiopathogénique bien conduit, leur réapparition malgré la continuation ou la reprise de ce traitement, l'impossibilité malgré un examen minutieux de déceler un autre foyer infectieux responsable, l'existence d'une otite déjà connue, uni ou bilatérale, aiguë ou chronique, l'inefficacité d'une paracentèse bien surveillée et bien entretenue.

Contre l'antrotomie plaideront l'extrême jeune âge du tout-petit, son état plus ou moins précaire, la constatation d'autres foyers infectieux, accompagnant l'otite, tels qu'une pyélonéphrite et surtout une broncho-pneumonie.

Dans tous les cas, on devra toujours conduire la discussion avec méthode et résoudre successivement ces quatre questions : Y a-t-il ou non oto-mastoïdite ? Cette oto-mastoïdite est-elle vraiment responsable de l'état cholériforme ? La paracentèse suffit-elle à drainer le pus de l'antre ? Si oui, peut-on risquer une antrotomie simple ou bilatérale ? Et l'on retiendra au moment de conclure que, chez le nourrisson, il est raisonnable d'être, dans l'ensemble, moins interventionniste que chez l'enfant plus grand.

Le régime alimentaire des infectés.

Si l'on a la chance de traverser heureusement la période critique des accidents aigus et de voir disparaître les symptômes cholériformes, comment résoudre le problème si difficile de la réalimentation du petit malade ?

Un préjugé traditionnel, fortement enraciné dans l'esprit des parents et de beaucoup de médecins, exige que l'enfant fébrile soit mis à la diète et qu'un régime de sous-alimentation, voire d'inanition, soit maintenu autant que la période fébrile. Il y a là une pratique funeste contre laquelle on doit s'insurger avec vigueur.

Le nourrisson fébrile, atteint d'une infection dont le siège n'est pas digestif (otite, oto-mastoïdite, broncho-pneumonie, etc.) et dont la durée risque de se prolonger, doit être réalimenté progressivement, et dans toute la mesure du possible.

L'infection augmente les besoins alimentaires du nourrisson, particulièrement en eau (dont la ration doit être de 130 à 150 grammes par kilogramme et par vingt-quatre heures), en glucides, en lipides, en sels minéraux, en pro-

tides, en acides aminés et en vitamines. Pour que le poids de l'enfant cesse de diminuer et puisse reprendre une marche ascendante, l'alimentation doit fournir ces éléments en quantités suffisantes, et en proportions harmonieusement réglées. Les protides et les sels minéraux doivent être dilués dans une quantité suffisante d'eau ; les vitamines doivent être plus abondantes que normalement.

Il faut d'autant plus insister sur cette donnée, qui heurte les pratiques courantes en France, que le rétablissement d'un bon équilibre nutritif — donc alimentaire — est l'une des conditions de la réapparition d'une bonne résistance générale de l'enfant, de son immunisation progressive, de sa victoire définitive sur l'infection.

La difficulté pratique vient de ce que, malgré l'augmentation de ses besoins caloriques, plastiques, hydriques et vitaminiques, l'enfant infecté à des aptitudes digestives amoindries. L'infection crée l'anorexie, et il est trop souvent illusoire de prescrire des régimes savants et des rations théoriques que l'enfant refuse systématiquement ; de plus, l'infection retentit sur le fonctionnement des organes digestifs, inhibe les sécrétions glandulaires, diminue la tolérance gastro-intestinale.

Dans ces conditions, on conçoit combien la tâche du médecin est ardue, qui consiste à concilier des données si contradictoires. Aussi l'alimentation des enfants infectés est-elle faite essentiellement de tâtonnements d'adaptations individuelles à des situations multiples. On donnera l'aliment le plus aisément accepté par l'enfant, le plus conforme à ses besoins nutritifs, et à une tolérance digestive qui peut varier d'un jour à l'autre. Chez le tout-petit, le lait humain est de toute évidence l'aliment idéal, à donner chaque fois que possible. Chez le nourrisson plus âgé, on aura recours à des régimes variable selon les cas : babeurre, lait sec, lait acidifié, régimes farineux, régimes pauvres en lait à base de protéines animales ou végétales, régimes variés avec légumes et fruits, tous soigneusement équilibrés et enrichis en vitamines actives.

Enfin, on s'attachera à assurer à l'enfant les meilleures conditions d'hygiène générale. Leur importance est capitale : en milieu hospitalier surtout, c'est souvent le jour où l'on parvient à obtenir à cet égard une amélioration du sort de l'enfant, sur placement au grand air par exemple, qu'on voit son état général, resté jusque-là précaire, se transformer en même temps que s'éteint une infection qui semblait devoir s'éterniser. On réglera sévèrement le chauffage, pour en éviter les excès ; on assurera une aération suffisante ; l'état hygrométrique de l'air sera surveillé ; enfin, on mettra l'enfant autant que possible en bonne lumière.

Prophylaxie des états cholériformes.

La prophylaxie des états cholériformes est basée avant tout sur celle des infections causales, c'est-à-dire sur la *lutte contre la contagion dans les collectivités*, les agglomérations de nourrissons, les crèches, les pouponnières, les salles d'hôpitaux, les familles nombreuses (1). L'isolement individuel des nourrissons doit être, à l'hôpital et dans les crèches, réalisé d'une manière stricte ; en dehors de l'hôpital, le placement familial surveillé doit être préféré à la pouponnière. Dans les villes, la lutte contre le taudis et le surpeuplement fait partie de ce programme.

Mais, quelle que soit l'excellence des dispositions matérielles ou architecturales prises, on n'oubliera pas, en ce qui concerne le nourrisson tout petit, immobile dans son berceau, que la contagion est véhiculée non par lui, mais par les adultes qui composent le milieu dans lequel il vit. L'isolement d'un nourrisson dans une chambre individuelle est un leurre si les adultes qui s'occupent de lui (père, mère, infirmière), ne sont pas convaincus qu'ils sont eux-mêmes les propagateurs de l'infection s'ils ne prennent pas les précautions nécessaires. En milieu hospitalier surtout, toute personne qui manie des nourrissons doit acquérir l'habitude de l'asepsie chirurgicale, c'est-à-dire porter un masque de gaze, revêtir avant d'entrer dans le box ou la chambre de l'enfant une blouse spéciale, se laver et se désinfecter les mains avant et après les soins à donner à l'enfant, voire même porter pour chaque enfant des gants stériles. Chaque matin, une visite médicale systématique du personnel devrait éliminer les coryzas, les angines, les

(1) P. Lereboullet et A. Bohn, L'organisation des collectivités de nourrissons et leur protection contre le péril infectieux (*Le Nourrisson*, 1936, p. 59).

infections bénignes, sans gravité pour le porteur, mais qui, méconnues, risquent d'être très dangereuses pour les tout-petits. Ces mesures sont nécessaires pour la sauvegarde de la vie des nourrissons : le médecin ou l'infirmière qui ne se ferait pas un devoir de les appliquer strictement serait aussi répréhensible, aussi condamnable que le chirurgien qui entreprendrait une opération abdominale sans se laver les mains, sans blouse, sans gants ni masques stériles. A cet égard, d'immenses progrès ont été réalisés dans ces dernières années : grâce à la haute conscience et au dévouement d'un personnel d'élite, déjà de beaux résultats sont obtenus : les états cholériformes doivent disparaître des agglomérations de nourrissons, de la même façon que l'infection a disparu des salles de chirurgie ou des maternités.

(Travail de la Clinique des Maladies de la première enfance : Professeur P. Lereboullet.)

ACTUALITÉS MÉDICALES

La mort subite et imprévue du nourrisson.

A propos d'un cas personnel, P. Baize consacre un article à ce sujet encore plein d'obscurité (*Concours médical*, 2 mai 1937). Il s'agit d'enfants bien portants ou atteints d'affections bénignes ; brusquement, sans raison apparente, sans avertissement sérieux, les accidents éclatent et la mort survient en quelques minutes ou quelques secondes, et l'autopsie est en général incapable de découvrir la cause de la mort. L'auteur étudie successivement les morts post-opératoires, la mort subite des porteurs de germes diphtériques, des spasmophiles, des eczémateux et enfin la mort thymique. 1° La *mort rapide post-opératoire* se confond pratiquement avec ce que L. Ombrédanne et Armingeat ont décrit sous le nom de syndrome pâleur-hyperthermie : dans les vingt-quatre heures qui suivent l'intervention, indépendamment de sa gravité et de l'anesthésie, la température s'élève brusquement, la face pâlit, le pouls s'accélère et la mort survient par syncope douze à seize heures après le début des accidents ; ceux-ci sont attribués soit à une insuffisance glandulaire aiguë (Ombrédanne), soit à l'imperfection de l'appareil neuro-végétatif du nourrisson. 2° La *mort subite des nourrissons porteurs de germes diphtériques* correspond à des diphtéries occultes mais vérifiées bactériologiquement : c'est ainsi que E. Lesné et Waitz, sur 560 nourrissons, ont relevé 52 cas de diphtéries dont 29 occultes ; or, 5 de ces enfants sont morts subitement, dont 3 au cours de diphtéries occultes. 3° La *mort rapide des nourrissons spasmophiles* est due en général au laryngospasme, mais il faut se rappeler que la mort peut se produire dès le premier accès chez un enfant indemne jusque-là de toute manifestation spasmophile. 4° La *mort subite des eczémateux* admis à l'hôpital est bien connue depuis le mémoire d'Hutinel et Rivet ; on tend à l'expliquer par un choc anaphylactique et P. Lereboullet a insisté sur le rôle déclenchant que joue l'air des salles d'hôpital surchargé de poussières et d'une richesse bactériologique inouïe. P. Woringer et P. Dudet (*Rev. fr. de pédiatrie*, 1936, t. XII, n° 5), ayant vu un nourrisson de trois mois mourir rapidement d'un eczéma compliqué de diphtérie cutanée, se demandent si dans la mort rapide des nourrissons eczémateux il n'y a pas lieu d'incriminer le bacille de Lœffler. 5° La *mort dite « thymique »* était considérée comme fréquente il y a quelques années ; depuis le Congrès de Stockholm (1930), on y croit beaucoup moins. Mais ce qu'on observe souvent chez les nourrissons morts subitement, c'est l'existence d'un état diathésique spécial : la *constitution thymo-lymphatique* décrite par Paltauf dès 1889 ; il s'agit d'enfants gras, bouffis, aux chairs molles et pâles, chez lesquels l'examen révèle deux ordres de symptômes : d'une part une hypertrophie de tous les organes lymphoïdes (ganglions, amygdales, rate) et d'autre part des stigmates indéniables de rachitisme ; ces enfants sont particulièrement sujets à l'eczéma, à l'impétigo, aux érythèmes ; ils résistent mal aux infections et meurent le plus souvent de façon soudaine soit au cours d'une maladie aiguë, soit inopinément en dehors de toute cause apparente. Tout enfant qui présente la constitution thymo-lymphatique peut donc être considéré comme menacé de mort brusque. Quant à l'origine profonde de cet état, elle nous échappe ; A.-B. Marfan, P. Lereboullet pensent qu'il peut se rattacher à l'hérédo-syphilis.

Fr. Saint-Girons.

Traitement du diabète juvénile par l'insuline-protamine.

La question de l'activité de l'insuline-protamine a fait récemment l'objet de très nombreuses communications et d'importantes discussions. H.-R Drysdale (*The Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 10 avril 1937) a traité par cette méthode 10 cas de diabète juvénile. Dans tous ces cas, l'insuline était donnée en une seule fois avant le petit déjeuner du matin, ce qui représente un avantage pratique considérable. Les résultats semblent avoir été excellents. Une amélioration subjective importante a été la règle dans tous les cas. Mais les réactions hypoglycémiques, quoique beaucoup plus rares qu'avec l'insuline ordinaire, sont insidieuses et particulièrement sévères. Aucune réaction locale n'a été observée malgré des doses massives injectées en une seule fois au même point. L'insuline-protamine semble prévenir l'acidose diabétique au cours des infections, quoiqu'on puisse observer une glycosurie profuse. Dans certains cas, l'insuline-protamine semble élever le seuil rénal. Elle est particulièrement efficace chez les « dissipateurs d'insuline ».

Jean Lereboullet.

Le Gérant : Georges J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — Imprimerie Crété. Corbeil.

DIX ANS DE RÉACTION HORMONALE DE LA GROSSESSE

PAR

S. ASCHHEIM

Maître de recherches de la Caisse nationale des sciences au Collège de France,
Ancien professeur honoraire à l'Université de Berlin.

Il y a maintenant juste dix ans que j'ai pu présenter, au Congrès de la Société allemande de gynécologie et d'obstétrique, la présence de deux hormones dans les urines des femmes enceintes.

J'y ai trouvé en quantités considérables l'hormone œstrale, donnant le test d'Allen, et une hormone agissant comme celle du lobe antérieur de l'hypophyse, qui agit sur les ovaires des animaux infantiles et qu'on appelle hormone gonadotrope. J'ai pensé alors que la présence de l'hormone gonadotrope dans les urines pourrait fournir une méthode pour reconnaître une grossesse, particulièrement une grossesse précoce, par la voie biologique. Pendant ces dix dernières années, on a fait, dans tous les pays, des milliers de recherches par cette méthode. Les résultats de ces recherches faites soit par la méthode originale, soit par des méthodes modifiées, qui reposent cependant toutes sur le même principe, justifient d'exposer à nouveau la méthode et ses applications pratiques, et l'application ultérieure pour diagnostiquer certains troubles hormonaux.

Il y a dix ans, on considérait que les hormones étaient des substances précieuses, que l'organisme ne produisait qu'en petites quantités. En 1927, on ne connaissait que la communication de Lœwe, qui disait avoir trouvé, dans 1 litre d'urine de femme normale, 1 ou 2 unités-souris de substance œstrogène. Alors que j'exposais que, dans l'urine des femmes enceintes, on trouvait des milliers d'unités-souris d'hormone œstrogène ainsi que d'hormone gonadotrope, j'ai rencontré la plus grande méfiance, même chez mon propre collaborateur. Mais l'exactitude de mon affirmation n'était pas à discuter. Bientôt, l'urine des femmes enceintes devint un matériel pour l'extraction chimique des hormones et pour préparer industriellement des produits hormonaux.

Comme je l'avais dit, je trouvais de grosses quantités de deux substances hormonales dans les urines de la gravidité :

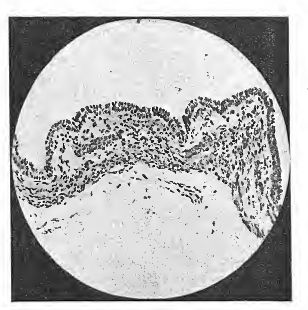
1° L'hormone œstrale ;

2° L'hormone gonadotrope.

Je vais brièvement exposer les méthodes de détermination de ces deux hormones.

Depuis des années, on emploie le test d'Allen pour déterminer l'hormone œstrale.

Il y a cinquante années déjà, Lataste, Moreau et Retterer, en France, avaient montré que les transformations des ovaires et du vagin au cours du rut, chez les rats, souris et cobayes, étaient parallèles. Au moment maximum du rut, les ovaires contiennent de gros follicules, et le vagin, qui au commencement n'avait que deux à trois rangées de cellules, en avait alors dix à douze, dont les couches supérieures étaient kératinisées.



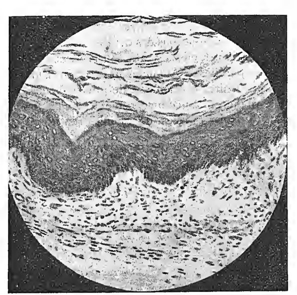
Vagin d'une souris infantile : deux couches de cellules épithéliales. Le vagin d'une souris castrée offre le même aspect (fig. 1).

Ces travaux importants des savants français étaient tombés dans l'oubli jusqu'à ce qu'ils aient été repris par Stockard et Papanicolaou, Long et Evans, et Allen. Stockard et Papanicolaou ont montré que l'on pouvait, par des frottis de la sécrétion vaginale, établir la période du rut.

Allen reconnaît que, si l'on injectait à des souris castrées le liquide des follicules, on pouvait obtenir l'apparition de l'œstrus et qu'on pouvait, par des frottis vaginaux,

constater avec sûreté la présence ou non de substance œstrogène dans un liquide qu'on injectait à des souris castrées. Si l'on trouvait, après soixante à soixante-douze heures, suivant l'injection d'un liquide, la présence de cellules kératinisées, ce liquide contenait de la substance œstrogène (fig. 1, 2, 3).

On appelle substances gonadotropes des substances qui peuvent porter à maturation les gonades d'animaux infantiles et stimuler la production des hormones de ces gonades.



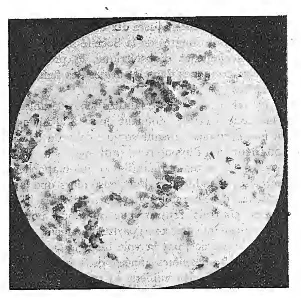
Vagin d'une souris infantile après l'injection d'hormone œstrogène. Dix à douze couches de cellules stratifiées, au-dessus des cellules cornifiées. Le vagin d'une souris castrée offre le même aspect (fig. 2).

Déjà, en 1905, Heape avait pressenti que la maturation des gonades était due à une substance indépendante des gonades et l'avait appelée *generative ferment.*

Long et Evans avaient trouvé que, chez les jeunes rats, des injections intrapéritonéales d'extraits de lobe antérieur de l'hypophyse, poursuivis pendant des semaines ou des mois, amenaient la formation du corps jaune. Le rut était très rare ou manquait totalement.

A l'encontre des résultats obtenus par Long et Evans avec des doses massives d'extraits du lobe antérieur de l'hypophyse, Zondek et Aschheim et indépendamment Philipp Smith et Engle trouvèrent que, par l'implantation de petits morceaux de tissu de lobe antérieur, on amenait le rut vaginal chez des souris et rats impubères après soixante heures et que, à l'autopsie, les ovaires contenaient de gros follicules et du corps jaune avec ou sans œufs inclus. Particulièrement, dans les expériences de Zondek et Aschheim, on trouvait aussi des follicules hémorragiques (fig. 4 et fig. 5).

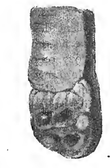
Comme critérium pour la détermination des substances gonadotropes hypophysaires, Zondek et Aschheim donnèrent trois réactions ovariennes, que l'on obtenait chez les souris impubères quatre-vingt-seize heures après l'injection de la substance.



Cellules cornifiées dans un frottis (Allen test) (fig. 3)



Ovaire d'une souris impubère (contrôle normal). Agr. 6 fois (fig. 4).



Ovaire d'une souris impubère injectée d'urine d'une femme enceinte. Voir les follicules hémorragiques et les corps jaunes, et l'agrandissement de l'utérus. Agr. 6 fois (fig. 5).

Réaction I : formation de gros follicules avec accompagnement de l'œstrus (fig. 7).

Réaction II : follicules hémorragiques (fig. 8).

Réaction III : formation du corps jaune (fig. 9).

Les résultats des recherches d'Iscovesco, Fellner, Hermann ont été confirmés par le test d'Allen. Ces auteurs avaient montré que la croissance de l'utérus de lapines infantiles ou castrées était provoquée par des extraits ovariens, et de même par des extraits placentaires.

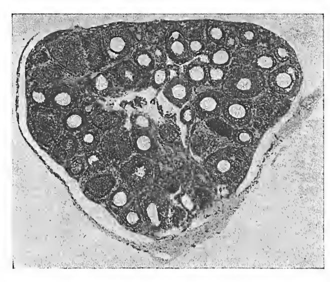
Grâce au test très sensible d'Allen, on pouvait montrer la présence de l'hormone œstrale dans 2 à 3 centimètres cubes de sérum de femmes enceintes.

Par les recherches de Comte, Launois et Mulon, ainsi que d'Erdheim et Stumme, on savait, depuis longtemps déjà, que le lobe antérieur de l'hypophyse, chez les femmes enceintes, est augmenté et contient des cellules spéciales, appelées cellules de grossesse. On admettait en général que cette hyperplasie était en rapport avec une augmentation de la fonction hypophysaire. A la suite de cela, je me suis demandé si on ne pouvait trouver les substances gonadotropes dans le sang et les tissus des femmes enceintes.

En effet, j'ai trouvé des substances qui avaient la même action gonadotrope que le lobe antérieur de l'hypophyse chez les souris impubères : dans le placenta, particulièrement dans les premiers mois de la grossesse, dans la decidua, dans les membranes, dans le liquide amniotique, dans l'extrait embryonnaire, dans les ovaires des femmes enceintes et dans le sang. Ces constatations semblaient affirmer que la glande hypophysaire aurait une fonction accrue au cours de la grossesse, mais j'ai pensé aussi que le placenta était également un organe de production de ces substances.

A la suite des recherches ultérieures, j'ai trouvé que, dans les deux ou trois jours *post partum*, les substances gonadotropes et œstrogènes étaient encore présentes dans le sang, mais, plus tard, on ne peut les y retrouver après des injections de 2 ou 3 centimètres cubes de sérum.

La question suivante se posait : où restent les hormones ? Étaient-elles transformées dans l'organisme, ou détruites, ou éliminées ? La dernière hypothèse seule pouvait être déterminée expérimentalement, et j'entrepris d'examiner les urines des femmes *post partum*. Ces recherches donnèrent, dans les premiers jours, un résultat positif ; on peut retrouver les deux hormones dans l'urine, en injectant 1 centimètre cube d'urine à des souris impubères et castrées. Ce résultat reste positif jusqu'au troisième jour ; ensuite, la quantité d'hormone diminue et, au huitième jour, l'injection des 3 centimètres cubes ne donne aucun résultat.

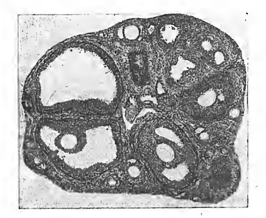


Coupe d'un ovaire d'une souris impubère (contrôle normal). Voir les petits follicules sans cavité (fig. 6).

Les expériences suivantes posèrent la question de savoir si les deux substances étaient éliminées également par les urines au cours de la grossesse.

Le résultat de ces recherches fut qu'on

trouvait l'hormone œstrale en grande quantité dans la dernière moitié de la grossesse (mille unités-souris et plus), alors que, dans les premières semaines, on ne trouve pas constamment une aussi grande quantité ; les souris castrées injectées avec 4 centimètres cubes d'urine ne donnaient pas toujours le test d'Allen.



Réaction I de l'ovaire d'une souris impubère : des follicules mûrs avec cavité. N. B. pas de réaction de grossesse (fig. 7).

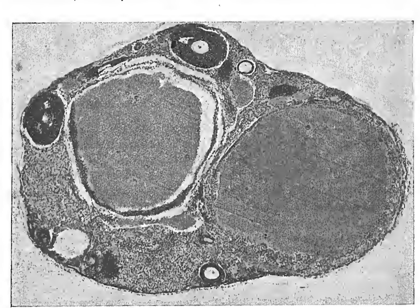
Sur 75 échantillons d'urines examinés dans les huit premières semaines de la grossesse, 17 seulement donnèrent, avec 4 centimètres cubes, un test d'Allen positif, 25 étaient douteux, 33 négatifs. Ainsi, la détermination de l'hormone œstrale n'était pas valable pour le diagnostic de la grossesse dans les premières semaines.

Au contraire, j'ai trouvé que l'hormone gonadotrope était présente cinq jours après l'arrêt des règles, et la constance de la présence de cette hormone dans les urines pendant toute la grossesse m'amena à l'utiliser pour le diagnostic biologique de la grossesse.

L'expérimentation de la méthode me montra que certaines urines provenant de femmes enceintes ne donnaient que la réaction I (fig. 7), c'est-à-dire la formation de gros follicules chez les animaux d'expérience et non la formation de corps jaunes ni de follicules hémorragiques, et, par la suite, je m'aperçus aussi que les urines provenant de femmes à la période climatérique ou de femmes aménorrhéiques chroniques donnaient aussi la réaction I, d'où j'en ai conclu que seules les réactions II et III (fig. 8 et fig. 9) pouvaient être utilisées pour le diagnostic de la grossesse.

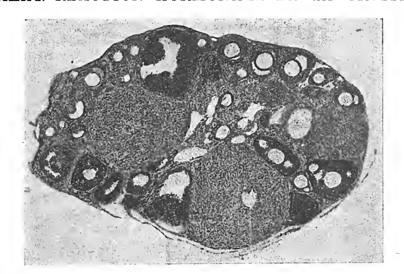
Si seule la réaction I est obtenue, on doit recommencer avec de nouveaux échantillons d'urine, et ces derniers échantillons donnèrent la réaction II et III quand il y avait grossesse.

Une réaction I a pu être obtenue avec les urines de femmes quelque temps après l'avortement, après la rétention d'œuf mort où dans certains cas de grossesse extra-utérine. Alors,



Réaction II de l'ovaire d'une souris impubère. Follicules hémorragiques. Réaction de grossesse (fig. 8).





Réaction III de l'ovaire d'une souris impubère. Corps jaunes. Réaction de grossesse (fig. 9).

cette réaction I en symbiose avec la clinique pouvait aiguiller vers un diagnostic.

Technique originale de la méthode.

L'urine à examiner doit être prélevée le matin au réveil, le cathétérisme n'est pas nécessaire. Les animaux d'expérience doivent peser de 6 à 8 grammes et être âgés de trois à quatre semaines. Pour chaque cas, il faut employer cinq animaux. La dose totale varie de 2 $^{cm^3}$, 4 à 3 centimètres cubes, faite en six injections de 0 $^{cm^3}$,4 à 0 $^{cm^3}$,5, par voie sous-cutanée, en quarante-huit heures. Les frottis vaginaux des animaux sont faits à partir du troisième jour et, après quatre-vingt-seize heures, les animaux sont autopsiés. Les ovaires seront examinés macroscopiquement ou, mieux, avec une loupe. La présence de follicules hémorragiques et de corps jaunes est considérée comme étant le signe de la grossesse.

La présence de gros follicules avec le test d'Allen ne peut pas être considérée comme positive pour le diagnostic de la grossesse, mais nécessitera l'examen d'un nouvel échantillon d'urine. Les ovaires de ces derniers animaux seront coupés, afin que l'on puisse vérifier l'absence ou la présence de corps jaunes.

Appliquant cette technique, nous noterons l'examen des 2 000 échantillons d'urines sur lesquels nous avons trouvé 925 cas de grossesse normale, à savoir :

908 résultats positifs (réactions II et III) = 98,16 p. 100

6 résultats négatifs = 0,65 p. 100 ;

11 résultats douteux (réaction I) = 1,19 p. 100.

Sur ces 11 cas qui ne donnaient que la réaction I, 8 ont pu être examinés à nouveau et se sont montrés positifs.

6 erreurs ont donc été faites sur 925 examens. Sur 1 075 échantillons d'urines de femmes non en gestation, on a obtenu :

Réponses négatives : 1 070 = 99,5 p. 100 ;

Réponses positives : 5 = 0,5 p. 100.

En somme, sur 2 000 cas, il y a eu 11 erreurs = 0,55 p. 100, et, si nous considérons la réaction I comme signe d'erreur, 1,1 p. 100.

Jusqu'à la fin de 1933, il y a eu, dans la littérature, 11 345 échantillons d'urines examinés et, sur ceux-ci, 211 erreurs = 1,8 p. 100 ; 700 de mes cas provenaient des grossesses jusqu'à la *huitième* semaine, il y eut 14 erreurs = 2 p. 100 et, sur celles-ci, 7 fois la réaction I. Ces 7 cas se sont montrés positifs après un deuxième examen ; donc, erreurs définitives = 1 p. 100.

Dans ces dernières années, les résultats obtenus ont été à peu près analogues.

Avec 98 à 99 p. 100 de résultats corrects et 1 à 2 p. 100 seulement d'erreurs, cette méthode s'est montrée utile pour le diagnostic de la grossesse, et particulièrement dans les premières semaines de la grossesse.

Deux questions se posèrent bientôt :

1° Combien de jours après la conception la réaction se montre-t-elle positive ?

2° Combien de temps la réaction se montre-

t-elle positive après la fin de la grossesse?

A la première question, nous pouvons répondre :

Dans certains cas, d'après la littérature, on trouve une réaction positive avant l'arrêt des règles. Moi-même, j'ai obtenu seulement la réaction I dans ces cas. Dans un cas, la réaction était positive dix jours après la cohabitation ; dans un autre cas, quatorze jours après ; moi-même, j'ai trouvé une fois, seize jours après la cohabitation, un résultat positif.

Le nombre des expériences est trop minime pour pouvoir donner une réponse valable.

Une réaction positive ne peut être obtenue que lorsque l'œuf implanté peut déverser des substances dans le sang maternel par l'ouverture des vaisseaux maternels.

A la deuxième question, à savoir combien de temps après la fin de la grossesse on peut retrouver l'hormone dans les urines, on peut répondre que, huit jours après l'accouchement, on ne l'a plus retrouvée après injection de 3 centimètres cubes d'urine. Après avortement, au début de la grossesse, on peut retrouver parfois l'hormone neuf à douze jours après. Après l'extirpation d'un utérus gravide, la réaction s'est montrée positive encore au quatorzième jour.

La durée de la présence de l'hormone après la fin de la grossesse varie dans les divers mois ; de même, elle varie à la même période de la grossesse selon les femmes. Parfois, nous obtenons la réaction I quelques jours avant la disparition totale de la réaction.

La question est importante lorsqu'on veut savoir si la réaction est négative après la mort du fœtus et si l'on peut compter qu'une réaction négative est le signe de la mort du fœtus. J'ai pu observer, dans certains cas, que, huit à douze jours après la mort du fœtus, la réaction était négative, mais j'ai pu observer une réaction positive dans certains cas où le fœtus était mort et l'utérus avait cessé de grossir. Parfois, j'ai pu observer que le placenta enfin enlevé montrait encore des villosités bien conservées. La réaction est due au contact biologique du trophoblaste et du sang maternel.

Plus importante est la question de savoir si, dans les cas où cliniquement on suppose la mort du fœtus et que la réaction est négative, on a le droit d'enlever le fœtus. Étant donné que la réaction n'est pas 100 p. 100 sûre, que l'on a signalé quelques cas où, malgré une grossesse normale, la réaction avait été plusieurs fois négative, ainsi, d'après moi, n'a-t-on pas le droit, sur un simple examen du laboratoire, d'interrompre la grossesse. Comme il est advenu qu'après un résultat négatif de la réaction, alors que la clinique supposait la grossesse arrêtée, on avait enlevé le fœtus, ce fœtus étant encore vivant, faut-il écarter ce point de vue ?

Dans de tels cas, lorsque la réaction a été plusieurs fois négative, doit-on rechercher l'hormone œstrale dans les urines et les hormones dans le sang, et, si les résultats sont encore négatifs, c'est encore la clinique qui doit prédominer.

L'utilisation de la réaction pour le diagnostic de la grossesse extra-utérine est très importante et a été très souvent discutée. Nous savons que la réaction indique la présence du tissu chorio-épithélial vivant, tissu qui est en contact avec le sang maternel, et qu'elle cesse d'être positive si ce tissu est dégénéré, de même que si ce contact n'existe plus. Aussi pouvons-nous compter que, dans le cas d'une grossesse extra-utérine morte, la réaction ne peut pas rester positive. Si l'œuf n'est mort que depuis peu de temps, la réaction est faible, et souvent nous n'obtenons que la réaction I, précédant le moment où la réaction devient totalement négative.

En un mot, si nous obtenons une réaction positive, pouvons-nous en conclure que la grossesse est encore vivante et croissante ? Si nous obtenons une réaction I, nous pouvons supposer que la grossesse n'est plus croissante. Si la réaction est négative, ce n'est pas absolument en contradiction avec la clinique, mais elle la confirme et prouve que l'œuf est mort et que la grossesse est arrêtée. L'indication pour l'opération d'une grossesse extra-utérine est une indication de la clinique, et le diagnostic du laboratoire ne peut servir au médecin que pour confirmer le diagnostic.

« Le laboratoire a le devoir de servir le clinicien, mais le laboratoire n'a pas le droit de prendre le pas sur la clinique. »

Dans les cas suspects de grossesse extra-utérine, la réaction de Friedmann, chez la lapine adulte, est préférable, car elle donne un résultat en vingt à quarante heures. Per-

sonnellement, cependant, j'ai toujours employé la réaction chez les souris simultanément.

Aucune statistique n'est valable dans les cas de grossesse extra-utérine, que la réaction soit positive, négative, qu'on obtienne la réaction I, si on ne recherche pas histologiquement la viabilité de l'œuf, c'est-à-dire la qualité de ses villosités.

Dans les cas de grossesse tubaire rompue avec des signes d'hémorragie interne, l'emploi d'une réaction biologique n'est pas nécessaire ; l'opération doit s'instituer d'urgence. La grossesse extra-utérine vivante ne m'a donné que des résultats positifs. Dans l'ensemble, j'ai constaté que, par cette méthode, le diagnostic de la grossesse extra-utérine a été amélioré, particulièrement lorsqu'on prend en considération la réaction I.

***

Dans les cas de môle hydatiforme suspects, le diagnostic peut être confirmé dans un grand nombre de cas par le titrage hormonal. Le soupçon réside du fait que l'augmentation de volume de l'utérus est supérieure à la taille d'un utérus correspondant à l'époque de la grossesse; la femme saigne, et le clinicien ne peut prouver l'existence d'un fœtus, ni par la palpation, ni par l'auscultation, ni par les rayons X. Dans les cas d'un môle hydatiforme, la quantité d'hormones dépasse 100 000 à 500 000 unités-souris par litre d'urine. Mais on peut trouver la quantité de 100 000 unités-souris dans des cas de grossesses normales, par exemple grossesses jumellaires ou grossesses toxiques (vomissements incoercibles). Les recherches cliniques et biologiques doivent être faites parallèlement.

Il est à noter que rarement, dans des cas de môle hydatiforme, la réaction est négative ; dans ces cas, on a constaté, histologiquement, que le môle était entouré de fibrine et, par conséquent, il n'y avait pas contact avec le sang maternel.

Il est surprenant que, dans les cas de gros môle, après ablation du môle, la réaction puisse encore rester positive pendant deux ou trois mois, sans qu'il y ait rétention des villosités. Dans ces cas, des titrages hormonaux sont indiqués, pour contrôler si la quantité d'hormones augmente ou diminue.

Dans le premier cas, on peut redouter un chorio-épithéliome malin ; une prudence et une attention particulières doivent être observées.

Aucun cas de môle hydatiforme ne doit être alors abandonné tant que la réaction n'a pas été négative à plusieurs reprises ; les essais étant faits à quinze jours d'intervalle.

Lorsque, après une réaction négative, apparaît une réaction positive — et que cliniquement on a exclu le diagnostic d'une nouvelle grossesse — on doit penser à un chorio-épithéliome. Il est alors nécessaire de vérifier le diagnostic par un titrage hormonal et par les moyens cliniques habituels: (curettage, examen du sang, etc.).

Dans les cas de chorio-épithéliome, la réaction positive et le titrage hormonal ont une grande valeur, car, même pour les histologistes expérimentés, l'examen histologique offre parfois des difficultés ; j'ai observé des cas où l'examen biologique seul a révélé la présence d'un chorio-épithéliome, que la clinique n'avait pas diagnostiqué. L'opération a montré que le diagnostic biologique était exact.

Dans ces cas, l'opération avait été faite à un moment où il n'y avait pas encore de signes cliniques d'une expansion néoplasique.

On connaît d'autres cas où l'examen après curettage montrait un tissu très suspect, la réaction étant négative, on a attendu pour opérer ; la malade n'a pas présenté de suites.

Mais non seulement les chorio-épithéliomes développés après une grossesse, mais encore le chorio-épithéliome que l'on trouve dans certaines tumeurs, particulièrement dans le tératome, donnent une réaction positive. Le siège de ces chorio-épithéliomes peut se trouver dans différentes parties du corps, particulièrement souvent dans les testicules.

En dehors du tératome avec chorio-épithéliome, on peut trouver dans les testicules d'autres tumeurs, qui donnent une réaction positive. Ces tumeurs appartiennent à la classe des séminomes et paraissent être une classe spéciale de séminomes, que Pick a nommés, il y a trente ans, chorio-épithéliomes ectodermiques et considérés comme tératomes avec un développement limité des cellules de Langhans.

Comme des tumeurs de cette espèce ont été observées par Pick également dans l'ovaire, il est possible qu'une fois une tumeur ovarienne

donne une réaction positive et que le clinicien, ne connaissant pas ces cas, puisse faire le diagnostic de grossesse du fait que la réaction de grossesse est positive.

Dans certains cas de maladies hypophysaires, par exemple l'acromégalie, on a obtenu quelquefois une réaction positive et même, dans des cas de pression rachidienne élevée, dans la ménopause, dans de rares cas de carcinome utérin.

Nous voyons par là que la réaction n'est pas spécifique de la grossesse et que l'on peut seulement la considérer comme très caractéristique de la grossesse.

Modifications de la méthode originale.

La modification de Friedmann donne un résultat de vingt-quatre à quarante-huit heures après l'injection de l'urine. On injecte, dans la veine marginale d'une lapine adulte 7 à 10 centimètres cubes d'urine, et on fait l'examen des ovaires par laparotomie. La réaction repose sur le fait que les ovaires d'une lapine adulte, isolée trois semaines du mâle, ne montrent que de gros follicules (fig. 10) et que la ponte suit normalement de dix à dix-huit heures après la cohabitation. On peut constater macroscopiquement la ponte. Bellerby a montré que, si on injecte à des lapines, par voie intraveineuse, un extrait du lobe antérieur de l'hypophyse, seize à vingt heures après, on trouve la ponte des follicules. Au lieu de l'hormone hypophysaire même, Friedmann a injecté l'urine de femmes enceintes, qui contient la substance gonadotrope. Après vingt-quatre heures, on voit des follicules hémorragiques sur les ovaires (fig. 11), et on peut reconnaître la place de la rupture des follicules. On examine le deuxième animal après quarante-huit heures. Les résultats par cette méthode ne diffèrent pas beaucoup de ceux obtenus par la méthode originale. Environ 1,7 p. 100 d'erreurs.



Ovaire d'une lapine adulte vierge. Gros follicules (contrôle) (fig. 10).

L'avantage de la méthode repose sur le raccourcissement de la durée de la réaction ; c'est pourquoi j'ai utilisé cette méthode dans les cas de grossesses extra-utérines, mais j'ai toujours fait parallèlement la réaction sur les souris. Ces dernières ont empêché parfois, grâce à la réaction I, qu'on ne peut pas obtenir avec la lapine adulte, de commettre des erreurs. De nouveaux échantillons d'urine provenant de la même femme ont donné, dans la suite, des réactions positives chez la lapine et chez la souris.

D'après Brouha-Simmonet-Hinglais, d'une part, et Kraus d'autre part, on peut utiliser pour la réaction des animaux mâles (rats et souris). La substance gonadotrope agit sur la sécrétion interne des testicules, en provoquant la sécrétion de l'hormone mâle par les cellules interstitielles. L'hormone mâle augmente le volume de vésicules séminales et de la prostate, que l'on peut constater macroscopiquement et que l'on peut utiliser pour le diagnostic de la grossesse. La méthode demande huit à dix jours ; aussi les autres sont-elles préférables.

J'ai rassemblé ici les faits essentiels concernant le diagnostic biologique de la grossesse chez la femme.

Les recherches sur les animaux ont montré que, chez les singes supérieurs, on obtenait une réaction positive avec l'urine, alors que, chez les autres animaux, il n'y avait pas d'hormone gonadotrope dans l'urine.

La jument excrète, particulièrement dans la deuxième moitié de la gravidité, beaucoup d'hormone œstrale. Dans les premiers mois, on trouve l'hormone gonadotrope dans le sérum ; aussi peut-on faire le diagnostic de la gravidité par le sérum ou en utilisant l'hormone œstrale de l'urine, comme l'ont montré Cole et Hart, et Küst et Grawert.

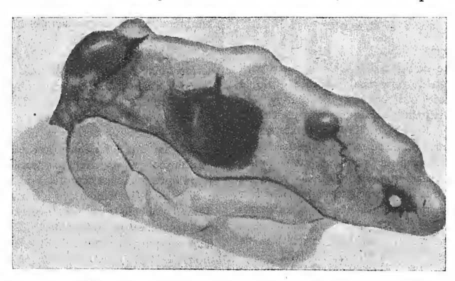
On considérait le lobe antérieur de l'hypophyse comme étant le lieu de formation de l'hormone gonadotrope dans la grossesse ; mais, plus tard, l'implantation de lobe antérieur provenant de femmes enceintes ou de femmes décédées dans les dix jours qui ont suivi l'accouchement ne donnant que des résultats négatifs, la plupart des chercheurs considèrent aujourd'hui que le placenta est le seul lieu de production de ces hormones gonadotropes chez la femme enceinte.

Par l'examen d'urines provenant de femmes non gravides, on a constaté que certaines malades excrètent de l'hormone gonadotrope, par exemple malades atteintes de troubles hypophysaires, spécialement de tumeurs. En outre, on a constaté l'excrétion de l'hormone folliculo-stimulante (réaction I) chez les femmes à la ménopause, chez les femmes atteintes de troubles ovariens sévères, chez les castrés (hommes et femmes), l'excrétion des deux hormones chez des hommes atteints de chorio-épithéliomes, de telle façon que la recherche biologique pouvait servir pour d'autres diagnostics que celui de la grossesse ; mais je ne veux pas entrer dans les détails de ces observations, et je terminerai en récapitulant les services que la réaction biologique a rendus dans ces dix années.

Elle a rempli son but, qui était de donner un diagnostic de la grossesse avec une sûreté telle qu'on peut l'attendre d'une méthode biologique.

Mais, en outre, elle a rendu possible le diagnostic de quelques états pathologiques de la grossesse, le diagnostic précoce de certaines tumeurs et a contribué à l'identification des troubles fonctionnels des glandes génitales et de l'hypophyse.

L'analyse hormonale de l'urine, particulièrement par la méthode originale, est devenue aujourd'hui une méthode usuelle, dont le clinicien, familiarisé avec ses principes ainsi qu'avec ses limites, peut en utiliser les résultats concurremment avec les autres méthodes de diagnostic.



Ovaire d'une lapine adulte vierge, vingt heures après l'injection d'urine de femme enceinte. Voir les follicules hémorragiques (fig. 11).

UN CAS DE FIÈVRE TYPHOÏDE PARAISSANT AVOIR ÉTÉ ENRAYÉE DANS SON ÉVOLUTION PAR LA THÉRAPEUTIQUE ENDOCRINIENNE INJECTABLE

HYPERLEUCOCYTOSE SECONDAIRE INTENSE

PAR

le Dr M. WAHL
(Marseille).

L'histoire clinique détaillée de notre petit malade (âgé de onze ans) présente quelques particularités qui peuvent l'obscurcir, elle n'est pas, non plus, sans quelques incertitudes secondaires du fait qu'il s'agit d'un enfant traité dans sa famille ; c'est ainsi que nos visites furent interrompues pendant une courte rémission thermique sur laquelle nous ne possédons que les renseignements, peut-être entachés de quelques légères erreurs, fournis par la famille.

Mais nous ne saurions résister au désir de mettre avant tout en lumière les faits précis, certains, de cette courte maladie, afin de pouvoir d'emblée poser le problème de leur interprétation.

Voici ces dates et faits, résumés sous la forme d'un tableau :

13 août. — Première visite : température 40°,3 ; on croit à une pyrexie d'origine intestinale datant de deux jours, ayant débuté brutalement. Mise en œuvre d'injections quotidiennes du mélange endocrinien qui sera défini.

19 août. — Séro-diagnostic T. A. B. négatif (laboratoire départemental de bactériologie des Bouches-du-Rhône).

20-25 août. — Par une progression rapide, la température est retombée à la normale (37°).

L'alimentation solide est reprise progressivement ; cessation des injections opothérapiques le 29 août.

2 septembre. — A la suite d'une remontée thermique à 40° avec réaction méningée cliniquement nette, reprise du traitement. Une hémoculture se montre positive, le 3 septembre, au bacille d'Éberth. Séro-agglutination fortement positive au même germe au 1/100e (Laboratoire des vaccins I. O. D. des Drs Ranque et Sénez.)

7 septembre. — *Chute brutale* et définitive de la température, tombant en douze heures de 39°,3 à 36°,7.

11 septembre. — Constatation d'une hyperleucocytose intense (12 000 leucocytes par millimètre cube, à prédominance de formes mononucléées. Laboratoire Ranque et Sénez). Séro fortement positif au 1/100e. Hémoculture négative après cent heures.

La période de vingt-quatre jours de maladie, s'étendant du 13 août au 7 septembre, a été coupée par une période d'apyrexie (26 août-2 septembre), apyrexie complète les trois premiers jours au moins, comme nous l'avons constaté nous-même.

L'hémoculture qui fut pratiquée le 3 septembre à partir de 20 centimètres cubes de sang, en milieu bilié, fut obtenue par les procédés habituels et dans le délai courant ; nous serions donc tenté de supposer avec vraisemblance qu'à la date du 3 septembre le malade avait bien des chances d'être vers le dixième ou douzième jour de maladie.

Dans cette hypothèse, la fièvre typhoïde greffée sur une infection intestinale, aurait eu une durée qui n'aurait pas excédé dix-sept jours (intermittence comprise) (1).

Si l'on préfère supposer qu'il s'agit là d'une fièvre typhoïde anormale (infection minime évoluant chez un enfant des villes, peut-être déjà en partie immunisé), il n'en reste pas moins le fait de la *chute de température en lysis*, d'une netteté au moins aussi grande que celle d'un pneumonique.

L'hyperleucocytose intense peut être regardée comme le témoin de l'immunisation brutale ; le traitement ultra-précoce n'y fut sans doute pas étranger ; mais elle peut dépendre aussi des *menaces de méningite* qui se sont esquissées dans les quarante-huit premières heures de la rechute.

En effet, dans les treize autres cas traités en trois ans par la même méthode, nous avons basé notre jugement d'efficacité du traitement sur l'absence d'aucune complication véritable, sur le raccourcissement de la période fébrile et sur l'action hypothermisante des extraits injectés. Ceux-ci nous paraissent avoir, d'une part, un rôle antitoxique de tout premier ordre et, d'autre part, une action favorable à la leucopoïèse, mais plus estompée, et cela suffit à expliquer les résultats antérieurs

(1) Certains bactériologistes admettent l'existence d'Éberthémies fébriles susceptibles de guérir spontanément dès la fin du premier septenaire, mais, sans localisations intestinales.

(surprenants dans la région de Marseille, en dehors de certaines épidémies de cas bénins).

Nous avons noté une augmentation légère de la leucocytose chez les quelques malades où nous avons pu effectuer cette recherche au début de la période de convalescence, mais elle ne fut jamais aussi intense que celle de notre dernier cas ; même en pleine convalescence, nous n'avons jamais retrouvé jusqu'à présent une leucocytose aussi élevée.

Tout au contraire, nous avons toujours pensé, sur la foi de ce qui nous a été enseigné, du rôle encore mal défini de la leucopoïèse dans l'immunisation typhique, que ce sont les formes anormalement prolongées, graves. à rechutes, qui engendrent à la période de convalescence une leucocytose réactionnelle beaucoup plus intense que les formes bénignes. La littérature médicale comporte de nombreuses observations à l'appui de cette thèse. En effet, un grand nombre d'auteurs qui ont étudié la formule sanguine des typhiques (1) ont signalé une poussée leucocytaire marquée, apparaissant très rapidement dans les complications non mortelles. Pour certains, il s'agirait d'une poussée avec prédominance des formes mononucléées lorsque les complications sont dues au germe spécifique, et, au contraire, à polynucléaires quand elles sont dues à des germes associés. On a même affirmé la valeur diagnostique et pronostique de ces leucocytoses réactionnelles.

Il est donc possible et même probable que la forte réaction méningée observée chez le petit Durb..., le 2 septembre, est la cause déterminante de son hyperleucocytose de convalescence.

Il est vrai, que la littérature médicale ne nous apprend pas comment s'est produite la convalescence anticipée et brusquée.

Peut-être l'observation plus détaillée de notre petit malade permettra-t-elle de mieux suivre ce processus.

Obs. XIV. — Durb..., onze ans, pas d'antécédents pathologiques notables. A la suite d'un séjour de plusieurs semaines à la campagne, est pris brusquement à son retour à Marseille d'une fièvre violente, avec céphalée, courbature, douleurs dans la nuque et les reins, diarrhée. Abdomen très douloureux, gargouillements dans les fosses iliaques, à notre examen du 13 août, après deux jours de maladie. Température : 40°,3. Pouls : 110. Tension artérielle : 12 1/2-7 1/2 (Vaquez). Analyse sommaire des urines (M. Buerle) :

D. : 1022.
Albumine : 0gr,09.
Glucose : traces.
Pigments et sels biliaires : néant.
Quelques leucocytes.
Quelques hématies.

L'enfant reçoit à titre thérapeutique, chaque jour, une injection intramusculaire du mélange suivant :

Extrait de cortex surrénal, 2 centimètres cubes correspondant à 1 gramme d'organe frais ;

Extrait de moelle osseuse fœtale : même dosage ;

Chlorhydrate d'adrénaline synthétique : une ampoule injectable de un quart de milligramme.

A la suite de quarante-huit heures de diète hydrique, puis lactée, avec désinfection intestinale, lavages, la température commence à tomber progressivement ; le 19, l'épreuve de la séro-agglutination (T. A. B.) est négative. (Laboratoire départemental de bactériologie.)

A partir du 25, la température étant tombée progressivement, les selles étant normales, la langue moins saburrale, l'abdomen non douloureux, on prescrit une alimentation très lentement progressive (viande et pain exceptés).

Le 2 septembre, nous sommes appelé auprès du petit malade parce qu'il présente de la diplopie intermittente, de la photophobie, des nausées continuelles, mais des vomissements soudains et sans efforts, une céphalée intense et de l'abattement. Il existe une raideur marquée de la nuque et de toute la colonne vertébrale. Le signe de Kernig est des plus net. Température : 40°. Pouls : 66.

Les injections endocriniennes, qui avaient été cessées le 27, sont reprises.

Au bout de quarante-huit heures, sédation des symptômes méningés, température : 39°,6. Pouls à 100. Diarrhée légère (a 2 ou 3 selles par 24 heures). État de tuphos assez net.

L'examen des urines donne les résultats suivants (M. Buerle) :

D. : 1 017.
Glucose : 1gr,90.
Albumine : 0gr,07.
Sang et pus : néant.
Pigments et sels biliaires : néant.

Vu la faible quantité d'urine, on n'a pu faire pratiquer la diazo-réaction d'Erlich, ni effectuer un dosage colorimétrique des imidazols.

Les examens de sang, effectués par le Laboratoire des vaccins I. O. D., donnent le 3 septembre :

Séro-agglutination fortement positive par l'Éberth au 1/100e. Négative aux paras et melitensis.

Hémoculture : nette au bacille d'Éberth.

Le 7 septembre. — Nous sommes surpris, lors de notre visite quotidienne, l'après-midi, par l'apyrexie

(1) Besançon et Labbé, La plupart des complications s'accompagnent d'hyperleucocytose (polynucléaires). — Vincent et Muratet, L'augmentation brusque des globules blancs serait l'indice d'une complication inflammatoire (polynucléaires). — Sabrazès, Polynucléose dans les rechutes et certaines complications. — Merklen, Wolf et Boltz, La monocytose croît d'un bout à l'autre de la maladie (*Rev. de médecine*, 1927, n° 8).

complète, datant du matin ; le pouls est un peu rapide à 90, mais bien frappé. Tension artérielle : 10-7 1/2 ; le cœur est normal ; l'enfant joue dans son lit et ne présente aucun signe de complication. Une selle émise en notre présence est de coloration bien jaune, pâteuse, sans odeur.

Depuis plusieurs jours, petite zone dépapillée, mais humide, s'étendant en liséré sur les bords de la langue et au milieu.

Le 11 septembre : séro-agglutination + 1/100e à l'Éberth. Négative aux paras et melitensis.

Hémoculture négative après cent heures (1). L'examen hématimétrique d'une goutte de sang donne les résultats suivants :

Numération des globules rouges : 4 340 000.

Taux de l'hémoglobine : 85 p. 100. Formes anormales : néant.

Numération des globules blancs : 12 000.

Polynucléaires neutrophiles : 38 p. 100.

Polynucléaires acidophiles : 0.

Polynucléaires basophiles : 0.

Grands mononucléaires : 4 p. 100.

Moyens mononucléaires : 23 p. 100.

Petits mononucléaires : 35 p. 100.

Myélocytes : 0.

Temps de la coagulation et résistance globulaires normaux.

Depuis lors, la température s'est maintenue constamment au-dessous de 37°, la langue étant redevenue complètement normale le 14, toute thérapeutique fut arrêtée, l'alimentation reprise ; un dernier examen des urines les montra normales.

Dates — SEPTEMBRE
Jours — 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
m s m s m s m s m s m s m s m s m s m s
41° 40° 39° 38° 37° 36°

Chez un de nos malades, autrefois traité par la même méthode, nous avions observé, comme on a pu le lire (2), de petites cassures de la courbe thermique jusqu'à 37°, mais *éphémères* avec *remontée douze heures plus tard, presque* au niveau antérieur ; elles ne témoignaient pas d'une complication, en particulier, pas d'une tendance au collapsus, ni d'une hémorragie intestinale ou autre, mais elles coïncidèrent, au contraire, avec des améliorations nettes. Nous n'avions pourtant jamais noté rien de comparable à ce que nous venons de décrire.

L'histoire clinique de notre petit malade traité par le mélange d'extrait du cortex surrénal, de moelle osseuse active et d'adrénaline synthétique présente peut-être des analogies avec les cas heureux qui ont été rapportés (il y a quelques années surtout) de transfusion par le sang de convalescents immunisés.

Prenons, par exemple, l'observation de « Typhoïde grave compliquée d'encéphalite excito-motrice... », rapportée par MM. Loeper, Lemaire et Soulié (3). Les auteurs insistent beaucoup sur le caractère brusque de l'entrée dans la convalescence et signalent même une « crise urinaire annonciatrice d'une convalescence remarquablement courte ».

Quoi qu'il en soit, l'analyse de notre observation, la comparaison avec les cas antérieurs déjà publiés nous montrent que l'évolution anormale et écourtée ne relève vraisemblablement pas de la seule thérapeutique.

Nous voudrions pourtant avancer deux propositions.

Tout d'abord, insistons sur notre croyance en une action favorable du traitement que nous avons défini ; chez le petit Durb..., deux causes paraissent, en outre, avoir concouru au résultat heureux :

1° Une menace éphémère de complication méningée (action sur la leucocytose réactionnelle) ;

2° Le rôle du terrain ou des germes surajoutés, ou bien encore le caractère minime de l'infection initiale.

D'autre part, nous voulons insister sur l'intérêt qu'il y aurait à dépister la fièvre typhoïde dans la période pré-clinique, car il semble logique d'entrevoir que des thérapeutiques convenables mises en œuvre dès ce moment puissent permettre d'enrayer complètement la maladie.

(1) Nous remercions M. le Dr Ranque (des Laboratoires Ranque et Sénez) des recherches scientifiques qu'il a bien voulu effectuer pour l'intelligence de ce cas anormal.

(2) M. WAHL, Essai de traitement opothérapique de la fièvre typhoïde. (*Monde médical*, 1er novembre 1926).

(3) Cf. *C. R. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 10 juillet 1931.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

LE DOMICILE DE SECOURS

NOUVELLES RÈGLES POUR SON ÉTABLISSEMENT

PAR

le Dr O. CROUZON

Professeur d'assistance médico-sociale à la Faculté de médecine de Paris, Membre de l'Académie de médecine, Membre du Conseil de surveillance de l'Assistance publique à Paris.

Le « domicile de secours est le lieu où l'homme nécessiteux a droit au secours public ». Telle est la définition du domicile de secours, d'après le décret-loi *contenant des mesures pour l'extinction de la mendicité* du 24 vendémiaire, an II.

L'importance du domicile de secours ne doit pas échapper aux médecins. Dans les cas d'urgence, il est vrai, le médecin doit donner les soins au malade ou l'accueillir à l'hôpital, laissant, ensuite, à l'Administration le soin de rechercher le domicile de secours et, en conséquence, quelle est la collectivité qui est responsable pécuniairement. Mais, en dehors des cas d'urgence, c'est le devoir du médecin de rechercher quel est le domicile de secours du malade de façon à l'aiguiller lui-même vers l'endroit approprié et éviter des allées et venues dommageables pour la santé du malade et qui ne peuvent que provoquer de sa part des récriminations contre le médecin.

Historique.

Cette notion du domicile de secours est, du reste, très ancienne, et, sans en faire un historique complet, je rappellerai que le Concile de Tours, en 570 (5e Canon du chapitre IV), dit : « Les cités et les prêtres doivent veiller à ce que les pauvres aient des aliments convenables au lieu où ils sont domiciliés pour qu'ils ne pérégrinent pas sur les territoires voisins... »

(*Ut unaquaque civitas pauperes et egenos incolas alimentis congruentibus pascat secundum vires, ut tam vicini presbyteri quam cives omnes suum pauperum pascant; quo fiet ut ipsi pauperes per civitatis alias non vagentur...*)

Le 14 août 1452, un arrêt du Parlement met à la charge des seigneurs haut-justiciers la dépense d'entretien des enfants exposés et abandonnés, ressortissant à leur territoire.

En 1536, François Ier, dans une ordonnance, a prescrit que : les pauvres invalides « qui ont chambre et logement et lieu de retraite soient nourris et entretenus par la paroisse ».

Plus tard, en 1556, dans l'ordonnance de Moulins (article 73), il déclare : « Les habitants sont tenus à contribuer à la nourriture desdits pauvres selon leurs facultés et la diligence des maires, échevins, consuls et marguilliers des paroisses. »

Il crée l'assistance communale : « Les pauvres de chaque ville, bourg ou village seront honorés et entretenus par ceux des villes, bourgs ou villages dont ils sont natifs et habitants. »

Cette ordonnance fut confirmée par celle d'Henri III, le 22 mai 1586.

Cette notion du domicile de secours apparaît aussi en 1611 dans les « statuts pour les hôpitaux des pauvres enfermez ». « Dans les hôpitaux des pauvres enfermez, n'y seront que ceux qui justifieront par escript estre natifs de la ville, prévosté et vicomté de Paris. »

En 1680, une ordonnance de Louis XIV dit : « L'on recevra volontairement dans l'hôpital général de notre bonne ville de Paris les pauvres enfants et les vieilles personnes de l'un et l'autre sexe, et les infirmes d'épilepsie, mal caduc ou autres maux de cette nature, natifs ou demeurant depuis plusieurs années dans ladite ville de Paris et faubourgs d'icelle, ou dans l'étendue de la prieuré et vicomté de Paris. »

La constitution du 3 septembre 1791 nationalisa les secours publics, mais les rôles de secours étaient dressés par le conseil général de la commune.

Mais c'est surtout le décret-loi du 24 vendémiaire, an II (15 octobre 1794) qui est le point de départ de la notion moderne du domicile de secours.

Cependant, dans son article 18, le décret-loi du 24 vendémiaire an II déclarait : « Tout malade domicilié de droit ou non sera secouru ou à son domicile de fait ou à l'hospice le plus voisin. »

L'assistance restait à la charge de l'État, mais la commune participait pour un quart à la dépense des ateliers nationaux.

Le domicile de secours a été visé également en 1817, 1818, 1837, 1838, par différentes lois sur les enfants trouvés, sur les aliénés, sur les conseils généraux, et il a été enfin l'objet de précisions au moment de la loi sur l'assistance médicale gratuite du 15 juillet 1893.

Les précisions de la loi de 1893 étaient valables pour toutes les lois d'assistance, exception faite de celles sur les enfants assistés.

***

Le domicile de secours était un domicile de secours communal basé sur une résidence d'une durée d'un an dans la commune pour l'assistance médicale gratuite (loi de 1893) et pour l'assistance obligatoire aux vieillards, infirmes et incurables (loi de 1905) sur une résidence de cinq ans, la consolidation étant fixée à soixante-cinq ans, c'est-à-dire qu'à partir de soixante-cinq ans le domicile de secours ne pouvait pas être modifié.

A défaut de domicile de secours communal, si un nécessiteux avait une série de résidences totalisant plus d'une année dans un département, le domicile de secours était départemental.

Enfin, ceux qui ne pouvaient pas acquérir de domicile de secours communal ni départemental étaient considérés comme sans domicile de secours, et l'État en était responsable.

Mais, somme toute, les principes de domicile de secours étaient basés surtout sur l'obligation communale et, ainsi que le disait M. Camille Bloch, dans son livre sur *L'Organisation de l'assistance en France à la veille de la Révolution :* « Les tentatives d'organisation de l'assistance par la monarchie avaient pour objet d'organiser l'assistance dans la paroisse, et ce n'est que sous la Révolution que le droit au secours a été envisagé par l'État, qui n'a pas eu cependant les moyens financiers de réaliser cette assistance. »

Règles nouvelles.

Le domicile de secours a été profondément modifié à la suite du *décret-loi du 30 octobre 1935 prévoyant l'unification et la simplification des barèmes en vigueur pour la répartition des dépenses des lois d'assistance.*

Le ministre de la Santé publique, dans la circulaire du 10 février 1937 insérée au *Journal officiel* du 14 février 1937, a donné toutes les instructions utiles pour la mise en application du règlement d'administration publique publié le 29 décembre 1936.

« Les règles du domicile de secours sont unifiées et extrêmement simplifiées. En effet, jusqu'à présent, étaient appliqués plusieurs systèmes différents : celui de la loi de 1893 (acquisition et perte par un an de résidence) ; celui de la loi de 1904 (domicile résultant de la naissance ou du lieu de dépôt de l'enfant) ; celui de la loi de 1905 (acquisition et perte par cinq ans de résidence avec consolidation à partir de soixante-cinq ans). Désormais, une seule règle est appliquée : *domicile déterminé par une résidence d'un an*, calculée au moment de la demande.

« Par ailleurs, la recherche dans chaque cas des résidences communales successives d'un postulant à l'assistance était parfois une tâche ardue pour les services, surtout pour les bénéficiaires de l'assistance aux vieillards. En vertu des dispositions nouvelles, *il n'existe plus de domicile de secours communal, mais seulement un domicile de secours départemental*, qui s'obtient dans les conditions fixées par les articles 6 et 7 de la loi de 1893 pour l'acquisition du domicile de secours communal. »

Dispositions de détail.

Ces articles 6 et 7 contiennent les dispositions de détail pour l'acquisition et la perte du domicile de secours. On peut en trouver le commentaire dans le traité de Derouin sur le domicile de secours, dans le manuel du domicile de secours de Darlu ou dans le livre de Campagnole sur l'assistance médicale gratuite.

Il y a, d'une part :

A. **Le domicile de secours personnel** acquis dans les conditions suivantes : résidence d'un an et domicile de secours départemental.

Acquisition du domicile de secours personnel. — Ce domicile de secours personnel s'acquiert par le fait d'une résidence *réelle*, sans qu'il soit nécessaire d'avoir un logement ou une habitation (exemple : les domestiques) ; par une résidence *habituelle* (les absences courtes ne comptant pas, pas plus que les absences nécessitées par la profession, exemple : les pêcheurs ou les marins).

Il faut enfin que la résidence soit *libre*, et il ne faut pas que les circonstances excluent la liberté du choix de séjour (exemple : un ma-

lade soigné dans un hôpital public n'a pas de domicile de secours ; les aliénés, les détenus et les militaires, sauf les militaires de carrière, ne doivent pas être considérés comme ayant une résidence libre).

Perte du domicile de secours personnel. — Le domicile de secours se perd par l'absence d'une année ininterrompue et libre, même si l'on n'a pas acquis d'autre domicile de secours, ou par l'acquisition d'un autre domicile de secours ou par changement de circonscription territoriale.

B. **Il existe un domicile de secours dérivé :**

1° Par la *filiation.*

L'enfant possède le domicile de secours de son père. S'il s'agit d'un orphelin dont la mère a survécu au père ou si l'enfant est un enfant naturel reconnu par sa mère seulement, son domicile est celui de sa mère. En cas de séparation de corps ou de divorce, l'enfant légitime a le domicile de secours de l'époux qui en a la garde. L'abandon par le père équivaut à la séparation. Si la mère est remariée, l'enfant a le domicile de secours du beau-père. L'enfant posthume est considéré comme né au moment du décès de son père ou bien a le domicile de secours de sa mère si elle en a acquis un autre depuis le décès de son mari. Si le père et la mère sont décédés, l'enfant a le domicile de secours du dernier survivant.

Les majeurs ou émancipés trop récents ont comme domicile de secours la résidence des parents jusqu'à leur majorité, et, pour avoir un domicile de secours personnel, leurs résidences personnelles depuis leur majorité s'additionnent.

2° *Domicile de secours dérivé par le mariage.*

La femme mariée a le domicile de secours de son mari, mais, si le mari n'a pas de domicile de secours au moment du mariage, elle garde son domicile de secours antérieur.

Les divorcés, les séparés de corps ou abandonnés conservent le domicile de secours antérieur à la dissolution du mariage, du jugement de séparation ou de l'abandon. Si la femme est abandonnée, elle peut acquérir le domicile de secours personnel ; de même si son mari est interné ou aliéné depuis longtemps.

La Française qui épouse un étranger suit la condition de son mari, sauf si elle épouse un sujet français : Arabe ou Annamite, par exemple.

3° Pour les personnes récemment *naturalisées*, les résidences antérieures à la naturalisation sont acquisitives du domicile de secours.

Pour les *étrangers*, on admet, sans condition, à l'assistance les aliénés, les enfants trouvés et abandonnés, mais, en ce qui concerne les autres modalités d'assistance, il y a lieu à remboursement, sauf pour les pays qui ont des traités de travail et des conventions d'assistance, par exemple : Italie, Pologne, Belgique, Luxembourg.

Les *enfants assistés* ont leur domicile de secours dans le département au service duquel ils appartiennent jusqu'à ce qu'ils aient acquis un autre domicile de secours. A défaut de domicile de secours départemental, l'assistance incombe à l'État.

Procédure pour l'admission à l'assistance basée sur la notion du domicile de secours.

Suivant les instructions de la circulaire ministérielle du 10 février 1937, la procédure sera la même pour toutes les lois d'assistance, sauf pour celles qui concernent les aliénés et les enfants assistés.

Les demandes d'admission doivent être adressées à la mairie de la résidence. Elles sont instruites par le *bureau d'assistance* et transmises ensuite, avec l'avis de ce bureau, à la commission cantonale de la résidence. C'est toujours à la *commission cantonale* qu'incombe le soin d'examiner le domicile de secours, sauf pour la collectivité intéressée à élever éventuellement une contestation devant le Conseil de préfecture. L'appel contre les décisions peut être porté devant la commission départementale.

En ce qui concerne l'admission d'urgence, et sous réserve des dispositions spéciales concernant les tuberculeux proposés pour un sanatorium, c'est le *maire* de la résidence qui, comme par le passé, a qualité pour prononcer l'admission d'urgence à l'assistance. Mais pour toutes les assistances, même l'assistance médicale gratuite, sa décision devra être soumise à la ratification de la commission cantonale dans le délai d'un mois au maximum : les appels devant le préfet n'existent plus.

***

Les quelques notions que nous venons d'exposer nous paraissent avoir un intérêt pratique pour les médecins, qui, en se basant sur elles, pourront donner aux malades non seulement des conseils thérapeutiques, mais aussi des précisions sur les établissements de soins, d'assistance et de retraite vers lesquels ils doivent être dirigés, en se fondant sur cette notion du domicile de secours qui est à la base de l'assistance publique.

L'EXPERTISE MÉDICO-LÉGALE DE DROIT COMMUN EN MATIÈRE D'INTOXICATION

PAR

M. DUVOIR et L. POLLET

De nombreux cas d'intoxication font l'objet d'expertises médico-légales dont il importe de connaître les règles générales. Nous négligerons ici les formes spéciales prévues par les nombreuses lois sociales contemporaines qui indemnisent certaines variétés d'intoxication : maladies professionnelles des lois du 25 octobre 1919 et du 1er janvier 1931, intoxications considérées comme accidents du travail de la loi du 9 avril 1898, intoxications indemnisées par la loi des Assurances sociales du 5 avril 1928, intoxications par gaz de combat visées par diverses lois des pensions militaires et civiles depuis la loi du 31 mars 1919.

Nous nous bornerons, en restant sur le terrain pratique, à l'étude des règles de l'expertise médico-légale, en matière d'intoxication, d'après le droit commun, pénal ou civil.

Le sujet reste d'ailleurs assez riche. Si les empoisonnements criminels sont devenus moins fréquents avec les progrès, connus du public, des recherches toxicologiques joints aux difficultés matérielles de réalisation de pareils homicides, par ailleurs, la richesse croissante de la pharmacopée a accru le nombre des intoxications-suicides et facilité les empoisonnements involontaires parfois dus à une erreur de médecin ou de pharmacien, en même temps que l'extension de l'industrie de l'alimentation augmentait la fréquence des intoxications alimentaires. En outre, certains cas, à la vérité exceptionnels, d'intoxication professionnelle relèvent encore actuellement du droit commun.

Les règles de l'expertise médico-légale varient essentiellement avec la nature juridique de l'intoxication, qui relève soit de la juridiction répressive, du droit pénal, en cas de crime ou de délit, soit de la juridiction civile, du droit civil, lors de faute non pénale de l'auteur civilement responsable de l'empoisonnement.

I. — Droit pénal.

1° Les *intoxications criminelles* sont visées par les articles 301 et 302 du Code pénal.

ART. 301. — Est qualifié empoisonnement tout attentat à la vie d'une personne par l'effet de substances qui peuvent donner la mort plus ou moins promptement, de quelque manière que ces substances aient été employées ou administrées et quelles qu'en aient été les suites.

ART. 302. — Tout coupable... d'empoisonnement sera puni de mort.

Il faut donc qu'il y ait volonté d'homicide (sinon il s'agirait d'homicide par imprudence) et que cette volonté soit suivie d'exécution ou de commencement d'exécution ; aussi longtemps que la victime n'a pas absorbé le poison, c'est-à-dire aussi longtemps que le coupable, ou même un incident fortuit, peut suspendre le crime, il n'y a que tentative d'empoisonnement. En outre, il faut que l'attentat se fasse à l'aide d'une substance vénéneuse capable de donner la mort ; il a été jugé que la mort provoquée en incitant à boire une grande quantité d'eau-de-vie était un meurtre et non un empoisonnement. Bien plus, si la substance était pensée vénéneuse sans l'être ou si, vénéneuse, elle cessait de l'être par son mélange même fortuit ou involontaire avec une autre substance qui la neutraliserait, il n'y aurait ni empoisonnement, ni tentative d'empoisonnement punissable.

Il y a empoisonnement si la substance vénéneuse est administrée à doses fractionnées et prolongées.

Si la substance est seulement nocive sans être mortelle, l'article 317 se substitue à l'article 301:

Celui qui aura occasionné à autrui une maladie ou incapacité de travail personnel en lui administrant volontairement, de quelque manière que ce soit, des substances qui, sans être de nature à donner la mort, sont nuisibles à la santé, sera puni d'un emprisonnement d'un mois à cinq ans et d'une amende de 16 francs à 500 francs ; il pourra de plus être renvoyé sous la surveillance de la haute police pendant deux ans au moins et dix ans au plus. Si la maladie ou incapacité de travail personnel a duré plus de vingt jours, la peine sera celle de la réclusion. Si le coupable a commis soit le délit, soit le crime, spécifiés aux deux paragraphes ci-dessus, envers un de ses ascendants, tels qu'ils sont désignés en l'article 312, il sera puni, au premier cas, de la réclusion et, au second cas, des travaux forcés à temps.

De ce qui précède, il résulte que l'expertise médico-légale doit, en pareil cas, préciser que la mort ou la maladie est la conséquence de l'absorption de telle ou telle substance vénéneuse.

Tout docteur en médecine ou officier de santé peut être requis comme expert au criminel, par arrêt ou jugement d'une juridiction répressive, par ordonnance du président des Assises ou du juge d'instruction, ou par décision d'un officier de police judiciaire. La seule formalité prescrite est la prestation obligatoire de serment par l'expert, avant toute expertise et dans un délai de huit jours (décret du 8 août 1935), « de faire son rapport et de donner son avis en tout honneur et conscience » (art. 44 Code d'Instruction criminelle). Il ne peut en être dispensé ni par le magistrat, ni par les parties. L'expertise est nulle s'il n'y a pas eu prestation de serment ; mais l'expertise n'est pas contradictoire. L'expert devra faire minutieusement toutes les constatations utiles aussi bien dans l'ambiance de la victime que sur celle-ci. Il saisira, par exemple, les récipients vides ou non, suspects d'avoir contenu ou de contenir des substances toxiques ou des excreta de la victime (vomissements, déjections, etc.) en vue d'une analyse chimique ; il prélèvera même un échantillon de l'atmosphère de la pièce où elle se trouvait, ou, en cas d'exhumation, de la terre du cimetière en divers endroits et du contenu du cercueil (désinfectants, fleurs artificielles, etc.).

L'expert se renseignera sur la profession et les habitudes de l'intoxiqué, sur les signes cliniques qu'il a présentés. Il examinera son habitus extérieur et, très particulièrement, les mains, les lèvres et la cavité buccale où peuvent se trouver des lésions ou colorations spéciales, voire des traces du poison lui-même.

En cas d'autopsie, il prélèvera dans des bocaux séparés et soigneusement étiquetés les divers viscères et spécialement le tube digestif entier, sans omettre son contenu ; il n'oubliera pas un échantillon de sang, ni le cerveau avec la moelle épinière où s'accumulent électivement certains toxiques (strychnine), ni même un fragment d'os et des poils (arsenic). Les bocaux, qui ne doivent jamais renfermer d'antiseptiques, seront hermétiquement bouchés et immédiatement scellés avant leur transfert au laboratoire d'analyse.

La confrontation, toujours indispensable, des signes cliniques présentés pendant la vie avec les lésions viscérales et les résultats de l'analyse toxicologique permettront souvent de préciser si le corps contenait une substance vénéneuse, si celle-ci a pu provoquer la mort et approximativement à quelle dose, à quel moment et par quelle voie elle a été absorbée.

Une grande prudence s'impose quand les résultats cliniques, anatomiques et toxicologiques sont discordants ; en particulier, lorsque la substance n'a été retrouvée qu'à faibles doses et qu'elle peut avoir une autre source que l'empoisonnement : certains toxiques, par exemple, sont des constituants normaux de l'organisme (arsenic) ou s'emploient communément en thérapeutique (mercure).

Par ailleurs, l'expertise médico-légale ne fournira guère d'arguments pour ou contre l'hypothèse de crime, de suicide ou d'accident que par l'étude des circonstances extérieures.

Il arrive que les constatations anatomo-cliniques permettent de suspecter une intoxication sans que le poison puisse être mis en évidence. L'expert est parfois en mesure d'apprécier s'il a pu disparaître et en combien de temps, mais on conçoit la prudence qui s'impose en pareil cas.

Ajoutons qu'après remise de son rapport sur papier libre, dans un délai de trois mois en principe (décret du 8 août 1935), l'expert peut être appelé à l'audience pour exposer, après nouvelle prestation de serment, les résultats de ses recherches et répondre aux questions éventuelles.

2° Le Code pénal vise non seulement les empoisonnements criminels, mais aussi les *intoxications involontairement provoquées.*

ART. 319. — Quiconque, par maladresse, imprudence, inattention, négligence ou inobservation des règlements, aura commis involontairement un homicide ou en aura involontairement été la cause sera puni d'un emprisonnement de trois mois à deux ans et d'une amende de 50 francs à 600 francs.

ART. 320 (mod. L. 13 mai 1863). — S'il n'est résulté du défaut d'adresse ou de précaution que des blessures ou coups, le coupable sera puni de six jours à deux mois d'emprisonnement et d'une amende de 16 francs à 100 francs, ou de l'une de ces deux peines seulement.

Le mot « blessures » doit s'entendre dans un sens large et s'applique aux lésions internes par intoxication. Il a même été jugé qu'une maladie causée par une boisson imprudemment préparée dans des vases de plomb rendait le fabricant passible des peines de l'article 320 (Paris, 20 août 1831).

La responsabilité pénale est ici juxtaposée à la responsabilité civile des tiers responsables de l'intoxication. Les plaignants ont la faculté de se pourvoir au civil ou de citer le coupable en correctionnelle ; le ministère public peut aussi se saisir directement des cas de faute caractérisée. Cependant la faute pénale est un peu moins compréhensive que la faute civile ; il est nécessaire qu'elle rentre dans l'une des cinq catégories visées par l'article 319. D'autre part, les peines étant personnelles, la victime ou ses héritiers ne peuvent citer devant une juridiction répressive les héritiers du responsable décédé, alors qu'ils peuvent leur réclamer des dommages-intérêts au civil. Enfin, la responsabilité pénale se prescrit par trois ans, ainsi que l'action civile accessoire née du délit, alors que la responsabilité civile est, en général, trentenaire.

Les principaux empoisonnements involontaires sont dus à une faute de médecin, de pharmacien, de garde-malade ou de vendeur d'un produit toxique, et particulièrement d'aliments falsifiés ou corrompus.

a. La *faute médicale*, en matière d'intoxication, peut être de deux ordres :

1° Erreur de nom, en particulier quand les assonances sont voisines : bichlorure de mercure au lieu de protochlorure ;

2° Erreur de dose. Le décret du 14 septembre 1916 a classé les substances vénéneuses en trois tableaux A, B et C ; son article 20 oblige le médecin à « énoncer en toutes lettres » les doses des substances des tableaux A (les plus toxiques) et B (stupéfiants). Si le médecin juge à propos de dépasser la dose maxima du Codex, il doit y insister en ajoutant : « je dis telle dose », ce qui, d'ailleurs, ne suffirait pas à le couvrir en cas d'accident. L'audace n'est une excuse que si elle se justifie par la gravité de la maladie et sa résistance au traitement ; par exemple, certains comas barbituriques nécessitent des doses considérables de strychnine, admises par des travaux devenus classiques. L'ignorance est condamnable si elle dépasse les limites permises par une instruction médicale élémentaire. Il faut savoir que, malgré ses révisions fréquentes, le Codex donne parfois des doses maxima qu'il est préférable de ne pas atteindre (comme pour la poudre de belladone) et que l'administration de nombreux toxiques doit être surveillée de près, même aux doses usuelles, soit à cause de leur haute toxicité (aconit), soit en raison d'intolérances individuelles toujours possibles. La responsabilité du médecin pourra se trouver dégagée s'il prouve qu'il a mûrement pesé, avec science et conscience, les raisons de sa conduite thérapeutique, comme l'a récemment admis la Société de médecine légale de France à propos de l'injection sérique antitétanique préventive. Il doit donc tenir compte de l'état antérieur comme de l'état actuel du malade et prendre toutes les précautions utiles avant une médication active ou une anesthésie générale ou locale.

Il convient également de bien spécifier à qui s'adressent les ordonnances quand, dans une même visite, le médecin libelle deux prescriptions, et cela surtout si les malades sont d'âge très différent.

b. Le *pharmacien* peut aussi commettre la même double erreur.

1° *Erreur de nom :* en particulier pour des toxiques d'une certaine similitude de nom, surtout si leur ordre alphabétique les fait voisiner dans l'armoire obligatoirement réservée aux poisons des tableaux A et B par l'article 3 du décret de 1916. C'est ainsi que des accidents mortels sont récemment survenus à Nantes par confusion, avec la santonine prescrite, de la strychnine, infiniment plus toxique. Dans la Pharmacopée française de 1908, la

santonine figurait dans les « produits à séparer ». Le décret de 1916 l'a classée dans le tableau A, avec les substances les plus toxiques, au voisinage et avec les mêmes règles d'étiquetage que la strychnine. Tout récemment (23 mars 1937), l'Académie de médecine a émis le vœu d'inscrire la santonine dans le tableau C avec les substances seulement séparées des produits non dangereux et munies d'étiquettes vertes et non rouges.

2° Le pharmacien peut encore faire une *erreur de dose*, soit qu'il se trompe lui-même, soit qu'il exécute une prescription à dose excessive. En présence d'une telle ordonnance, il doit retarder la délivrance du produit et attirer l'attention du médecin, avec la discrétion désirable, sur une posologie anormale. Sinon, il partage la responsabilité encourue par le médecin.

c. Les *dentistes* et les *sages-femmes* ont la même responsabilité que les médecins, mais leur droit de prescrire est étroitement limité par l'arrêté du 22 mai 1917 en ce qui concerne les substances des tableaux A et B. Leur responsabilité serait aggravée s'ils sortaient des limites de leurs attributions. Il en serait de même pour l'herboriste qui vendrait, contrairement à la loi, des plantes toxiques (datura, aconit).

d. Les *gardes-malades* peuvent être pénalement responsables de fautes lourdes commises dans l'exercice de fonctions qu'ils sont normalement aptes à remplir sans surveillance ; par exemple, une infirmière qui donne un lavement avec une solution de chlorure de zinc. La responsabilité du pharmacien serait d'ailleurs engagée si le récipient ne portait pas l'étiquette verte du tableau C.

e. Ces notions succinctes suffisent à indiquer la *conduite de l'expertise* dans ces différents cas. L'expert doit réunir les éléments cliniques, éventuellement nécropsiques et toujours toxicologiques qui permettent d'affirmer la réalité de l'intoxication ; il faut, en effet, toujours se méfier soit d'une intolérance de la victime, soit de coïncidences possibles. Même en présence de documents écrits, il est arrivé qu'une erreur, en sens inverse pour ainsi dire, à la fois du médecin et du pharmacien, ait rendu inoffensive une préparation présumée toxique, et que la mort fût liée à l'évolution de la maladie traitée.

L'expert appréciera s'il y a eu erreur de nom ou si la dose était excessive, compte tenu des circonstances où est intervenu le traitement. Il estimera le degré de gravité de la faute ; mais si un *lapsus calami* peut apparaître véniel, l'importance des accidents consécutifs doit être prise en considération. Si un surmenage momentané peut atténuer la responsabilité, l'état d'ivresse l'augmenterait singulièrement.

f. La prévention des *intoxications par fraudes alimentaires* et médicamenteuses n'était qu'insuffisamment organisée par le Code pénal et par la loi du 27 mars 1851 ; la véritable répression des fraudes est née avec la loi du 1er août 1905. Son article 3 punit d'un emprisonnement de trois mois à un an et d'une amende de 100 à 5 000 francs ou de l'une des deux peines : ceux qui falsifieront des denrées et ceux qui exposeront, mettront en vente ou vendront des denrées servant à l'alimentation de l'homme ou des animaux, des médicaments, des boissons et des produits agricoles ou naturels qu'ils sauront être falsifiés ou corrompus ou toxiques.

Il est impossible de faire ici une étude détaillée de ce véritable code de l'alimentation, ni des denrées corrompues ou toxiques (champignons vénéneux, charcuterie avariée), ni des falsifications innombrables par addition d'antiseptiques ou de colorants.

Il suffira d'insister sur la prudence que doit montrer l'expert, particulièrement lors d'intoxications isolées, qui peuvent n'être que des manifestations d'intolérance. Il sera plus aisé de suspecter l'empoisonnement quand il s'agit de troubles collectifs, comme lors des intoxications arsenicales restées notoires par la bière de Manchester ou le vin d'Hyères. Comme il est de règle, il faut toujours confronter les résultats cliniques et anatomiques avec les analyses toxicologiques. Les difficultés peuvent être grandes en cas de ptomaïnes instables, telles que celles incriminées jadis à Lille par Brouardel et Pouchet : un même produit de charcuterie, responsable de graves accidents collectifs, avait pu être consommé impunément la veille et le lendemain par diverses personnes.

3° A côté des empoisonnements criminels et involontaires, certains pays comme la Grande-Bretagne répriment pénalement les tentatives de *suicide par intoxication*. En

France, l'action pénale ne s'ouvre que s'il y a présomption de meurtre.

4° Le Code pénal peut exceptionnellement jouer en matière d'*accident du travail*, voire de maladie professionnelle en cas de faute intentionnelle de l'ouvrier ou inexcusable du patron. L'article 20 de la loi du 9 avril 1898 qui, en l'absence de dispositions contraires, s'applique à la loi du 25 octobre 1919, a été en effet complété par la loi du 22 mars 1902 qui prévoit des poursuites criminelles. En matière d'intoxication, il en est d'ailleurs peu d'exemples en France comparables au procès intenté en correctionnelle au chef de l'usine de lampes à incandescence Kremenetzky pour une série d'intoxications mercurielles amenées par un changement inopiné de procédé de fabrication.

II. — Droit civil.

a. Il trouve son application essentielle à propos de la *responsabilité professionnelle des médecins* et pharmaciens, en vertu des articles 1382 et 1383.

ART. 1382. — Tout fait quelconque de l'homme qui cause à autrui un dommage oblige celui par la faute duquel il est arrivé à le réparer.

ART. 1383. — Chacun est responsable du dommage qu'il a causé, non seulement par son fait, mais encore par sa négligence ou son imprudence.

Ces derniers termes, qui se retrouvent dans l'article 319 du Code pénal, suffisent à expliquer l'étroit voisinage de la responsabilité civile et de la responsabilité pénale qui vient d'être étudiée. Après maintes discussions, la responsabilité civile du médecin a été affirmée contractuelle par un arrêt de la Cour de Cassation du 20 mai 1936, ce qui entraîne une prescription trentenaire, mais évite l'application au médecin de l'article 1384, qui présume la faute du « gardien de la chose dangereuse », et que la jurisprudence a été jusqu'à appliquer au cas d'intoxication par un cachet d'oxycyanure de potassium donné par une infirmière au lieu d'un cachet de rhoféine, sous prétexte que le poison était sous la « garde » du médecin-directeur de la maison de santé (Trib. de Reims, 6 mars 1936).

D'ailleurs, le 12 avril 1937, sur la proposition de l'un de nous, la Société de médecine légale a émis le vœu qu'une prescription de dix ans seulement couvre toute action en responsabilité civile contre les médecins pour faute professionnelle.

Quelle que soit donc la responsabilité mise en cause, délictuelle ou contractuelle, c'est au demandeur qu'incombe le fardeau de la preuve. L'expertise civile exige trois experts, à moins que les parties ne consentent à ce qu'il soit procédé par un seul (art. 303, C. Proc. civ.). L'expert est nommé par jugement ou arrêt qui énonce clairement l'objet de l'expertise. Il peut être récusé par les parties. Il peut être dispensé du serment par le magistrat ou les parties ; la forme habituelle est : « qui prêtera serment, à moins qu'il n'en soit dispensé par les parties ». L'expertise doit être contradictoire ; la présence du défendeur au civil est obligatoire, ou tout au moins sa convocation régulière, sinon l'expertise est nulle. Le rapport est rédigé sur papier timbré ; il n'a pas à être déposé dans un délai fixé formellement. Tous ces caractères distinguent l'expertise civile de l'expertise au criminel.

Le rôle de l'expert consiste à rechercher :

1° S'il y a eu faute et laquelle ;

2° S'il y a eu dommage ;

3° Si le dommage résulte de la faute.

La conduite de l'expertise ne diffère pas de celle, au criminel, étudiée plus haut. Le médecin est civilement responsable des aides qu'il a choisis et qu'il dirige, mais non des gardes-malades engagés par son client, des infirmières nommées par une administration hospitalière.

b. Il n'est pas utile d'insister sur la responsabilité civile du *pharmacien*, responsable de ses aides, sur celle des *dentistes* et des *sages-femmes*, sur celle de tous ceux qui, professionnellement, emploient des substances vénéneuses, en particulier les *coiffeurs*, qui peuvent provoquer, outre certaines dermatoses, de véritables intoxications.

c. Les *suicides* par empoisonnement font exceptionnellement l'objet d'une autopsie qui est uniquement de contrôle si le suicide est avéré. Lors de suicide collectif des membres d'une même famille par empoisonnement, peut se poser une question d'ordre successoral, lequel est variable suivant le dernier survivant. Avant d'utiliser les présomptions légales, il est préférable de demander à l'autopsie médico-

légale une réponse qui pourra parfois être précise.

d. Enfin, le droit civil pourra exceptionnellement jouer lors d'*intoxication professionnelle* lorsque les lois de 1898 et de 1919 ne sont pas applicables, pour des maladies non visées ou des travailleurs non assujettis (non salariés), à charge bien entendu de la preuve d'une faute patronale (art. 1382) ou au moins d'une origine objective professionnelle (art. 1384) et avec les inconvénients de la procédure habituelle.

Le droit commun seul peut jouer dans les colonies où cependant la France, en ratifiant la Convention internationale de 1925, s'est engagée à appliquer les dispositions qu'elle indique.

Enfin, au cas de tiers responsable d'un accident du travail, la victime et son chef d'entreprise conservent le droit de lui réclamer la réparation du préjudice, conformément aux règles du droit commun. L'indemnité allouée exonérera le chef d'entreprise des obligations de sa charge ; mais, en cas d'incapacité permanente, l'allocation sera versée à la victime, non en capitale, mais sous forme d'une rente servie par la caisse nationale des retraites (Art. 7 de la loi de 1898).

LA RESPONSABILITÉ PÉNALE DANS SES RAPPORTS AVEC L'APTITUDE AU SERVICE MILITAIRE

PAR

A. FRIBOURG-BLANC
Professeur au Val-de-Grâce.

Il est, en matière de délinquence militaire, une erreur contre laquelle nous nous sommes déjà vivement élevé, mais qui reste si vivace et si répandue que nous croyons utile d'y revenir. Cette erreur consiste dans l'assimilation quasi automatique qui est faite entre l'inaptitude psychique d'un sujet au service militaire et son irresponsabilité pénale. Or ces deux termes ne doivent nullement être liés l'un à l'autre.

Il est bien évident que, dans les cas où le délinquant est atteint d'une maladie mentale nettement caractérisée ayant déterminé l'acte délictueux, telle que l'épilepsie, la démence précoce, la paralysie générale, un accès maniaque, un délire de persécution, la conclusion d'irresponsabilité pénale découle de l'inconscience du délit en même temps que la mise en réforme s'impose. Il existe donc bien, en pareil cas, une liaison entre les deux termes de cette double conclusion. Les injures et les violences d'un maniaque, la fugue d'un épileptique, le vol stupide d'un paralytique général, le meurtre commis par un paranoïaque persécuté entraînent sans discussion possible à la fois le non-lieu et l'élimination de l'armée. Mais la généralisation abusive de ces cas très simples a conduit à l'erreur que nous voulons combattre.

En dehors de psychopathies graves rendant le sujet inconscient de ses actes et nécessitant la réforme et souvent l'internement, il existe de nombreuses anomalies mentales appartenant à la vaste catégorie des tares psychiques congénitales incompatibles avec le service militaire. Il s'agit de la débilité mentale simple ou compliquée de perversions instinctives et du déséquilibre mental lié à une dysharmonie plus ou moins accentuée des facultés psychiques, souvent compliqué, lui aussi, de perversions. Or, c'est surtout dans ce groupe des anormaux psychiques, groupe nettement séparé de celui des aliénés, que se recrutent le plus souvent les délinquants militaires. Depuis longtemps, les médecins qui se sont intéressés aux questions de psychiatrie militaire sont unanimes à reconnaître la nécessité absolue d'éliminer de l'armée tous ces pervers inéducables et irréductibles qui sèment autour d'eux l'indiscipline et le désordre, et créent au régiment de dangereux foyers de contagion, tant au combat que dans la vie de caserne. Il ne s'agit pas de mettre en réforme indistinctement tous les débiles mentaux et tous les déséquilibrés. Un certain nombre d'entre eux sont utilisables. C'est une question de sélection basée sur chaque cas d'espèce. Mais l'élimination s'impose toujours pour les grands pervers qui constituent un danger évident dans l'armée. Est-ce à dire qu'il faut considérer ces sujets comme irresponsables de leurs délits ? Nous ne le croyons pas. Or, s'ils ont échappé à la sélection sommaire du conseil de revision et à l'examen plus complet, mais souvent encore insuffisant, au point de vue psychique, de la visite d'incorporation, ces soldats, au cours de

leur service, peuvent commettre des délits plus ou moins graves dont ils ont à rendre compte devant la justice militaire. Il s'agit, la plupart du temps, d'engagés volontaires qui, cherchant dans l'armée un refuge, ont su, au début de leur service, dissimuler leurs tares psychiques. Mais ils ne tardent pas à se révéler tels qu'ils étaient dans la vie civile et tels qu'ils resteront dans l'armée, qui ne peut être considérée comme une école de rééducation pour les pervers incorrigibles.

Le médecin militaire doit s'appliquer à dépister ces anormaux, avant qu'ils soient entrés dans la délinquenee militaire et à éliminer ces tarés par mesure d'hygiène mentale collective. Mais, si l'élimination n'est pas intervenue à temps et qu'un délit grave conduise l'intéressé sur les bancs du tribunal militaire, la tâche du médecin, commis en expertise mentale, devient très délicate, en raison même de cette confusion qui subsiste dans l'esprit des juges entre l'aptitude au service et la responsabilité pénale. L'incapacité de servir et la faculté de libre arbitre d'un même sujet n'ont pourtant rien de commun. Mais la fâcheuse confusion établie fait que la mise en réforme d'un militaire délinquant devient pour lui un brevet d'impunité. Les juges du tribunal militaire considèrent généralement que la réforme d'un inculpé paralyse leur action répressive, et ils accusent volontiers le médecin qui propose cette réforme de porter atteinte à l'autorité de la justice et d'énerver la discipline. En provoquant l'élimination de l'armée, le médecin n'a pourtant nullement en vue d'innocenter le délinquant. Il se contente de faire acte d'hygiéniste, et la mesure d'ordre administratif qu'il propose ne devrait gêner en rien la libre appréciation du tribunal quant à la responsabilité du coupable. L'erreur, pourtant, est entretenue par l'inculpé qui s'efforce de profiter de la décision médicale et par l'avocat qui cherche à exploiter, pour la défense de son client, l'argument d'une réforme. Il est bien naturel, en effet, que l'avocat se serve de toutes les armes dont il dispose. C'est son droit absolu, et nous ne pouvons nous étonner qu'il entretienne dans l'esprit des juges cette erreur que nous voudrions dissiper. Le juge, cependant, conserve toute sa liberté d'appréciation, et c'est à lui qu'il appartient de ramener à des limites légitimes l'argumentation de l'avocat.

L'erreur que nous signalons est si répandue, qu'en dehors même des délits militaires on peut voir fréquemment d'anciens soldats, poursuivis devant une juridiction civile, faire état, pour leur défense, d'une mise en réforme prononcée antérieurement au cours de leur service militaire, et leurs avocats s'efforcent d'en tirer parti au profit de leur cause.

Il est évident que le déséquilibré pervers, amoral, ne peut être considéré comme inconscient de ses actes et que le caractère constitutionnel de ses tares psychiques ne peut suffire à absoudre ses réactions antisociales. Si l'organisation des établissements médico-pénitentiaires, tant de fois réclamée en France et actuellement réalisée en Belgique, parvenait à être instaurée chez nous, tous ces déséquilibrés pervers, récidivistes habituels de la délinquence, devraient être recueillis dans ces établissements. La mise en réforme irait alors de pair avec la décision judiciaire. L'armée et la société civile se trouveraient protégées, en même temps, par deux décisions concordantes, et l'on éviterait ces conclusions bâtardes de « responsabilité atténuée » qui, en réduisant la durée de la peine, ne parviennent qu'à favoriser une plus prompte récidive et protègent fort mal la société. Le médecin militaire n'aurait alors aucun scrupule à proposer la mise en réforme, en même temps que le placement dans un établissement médico-pénitentiaire. Mais, en l'état actuel de notre juridiction française et en l'absence d'asiles-prisons, nous sommes contraints à tenir compte des réalités pratiques. Il est nécessaire que le pervers soit mis hors d'état de nuire et, dans l'intérêt de la discipline militaire, la condamnation, si elle n'a qu'une efficacité de redressement très douteuse, conserve du moins sa valeur d'exemplarité. Le bon soldat, discipliné et courageux, ne comprendrait pas qu'on absolve le pervers délinquant, dont il a eu à supporter les méfaits.

En tout état de cause, tant que persistera l'erreur que nous avons signalée, il est donc prudent, au point de vue pratique, que le médecin expert s'abstienne de proposer pour la mise en réforme les anormaux psychiques, en état de prévention, avant leur comparution devant le tribunal militaire.

Le médecin militaire n'encourra pas, dès lors, le reproche d'avoir gêné l'action de la justice. Il doit néanmoins rester libre de formu-

ler en toute conscience, dans son rapport d'expertise, son avis sur l'aptitude au service de l'inculpé, à titre d'utile conseil pour l'avenir, mais en prenant soin de préciser de façon formelle que la mise en réforme ultérieure à envisager reste totalement indépendante du problème de la responsabilité pénale. Les considérations relatives à la responsabilité feront l'objet de conclusions nettement séparées.

Ce n'est qu'après la comparution devant le tribunal militaire et l'exécution éventuelle de la peine encourue par le délinquant qu'il sera tenu compte des indications de l'expert relatives à l'aptitude au service et que le délinquant sera présenté devant une commission de réforme.

Ces précautions permettront d'éviter les conflits regrettables, parfois susceptibles de nuire à l'estime et à la confiance réciproques qui doivent unir les juges et les médecins dans l'œuvre commune de défense sociale à laquelle ils collaborent.

RÉFLEXIONS SUR LES FRACTURES VERTÉBRALES

DANS LA PRATIQUE MÉDICO-LÉGALE

(D'après 123 observations personnelles)

PAR LES DOCTEURS

P. MAZEL, P. ROBIN, R. PÉCHOUX

(de Lyon).

En 1923, dans les *Annales de médecine légale*, avec le professeur Étienne Martin (1), l'un de nous présentait au VIII[e] Congrès de médecine légale de langue française un rapport sur les traumatismes du rachis dans les accidents du travail.

Quelques années plus tard, il soumettait au VI[e] Congrès international des accidents du travail et des maladies professionnelles les réflexions que lui avait inspirées l'étude de 55 cas de fractures vertébrales observées dans sa pratique médico-légale (2).

(1) ÉTIENNE MARTIN et MAZEL, Traumatismes du rachis et accidents du travail (*Ann. de médec. légale*, 1923, n° 5).

(2) MAZEL et ROBIN, Rapports et Communications au VI[e] Congrès international des accidents du travail et des maladies professionnelles, 1931.

Il est assurément pour chacun d'une bonne discipline d'esprit et d'une élémentaire honnêteté de confronter les expériences récentes avec ses affirmations et ses opinions antérieures. Et c'est pourquoi nous apportons aujourd'hui, avec quelques commentaires, une statistique personnelle portant sur 123 fractures du rachis.

A. **Considérations générales.** — La répartition de ces lésions, selon leur nature d'abord, leur siège ensuite, permet d'établir le tableau suivant :

Ce tableau prête à quelques brèves remarques générales :

1° Dans la statistique ci-dessus ne figurent ni les lésions coccygiennes et sacro-iliaques, ni même les fractures du sacrum lorsqu'elles ne sont pas associées à une atteinte vertébrale plus haute : de telles lésions appartiennent en effet à la pathologie du bassin, plus qu'à celle du rachis.

Par rapport au chiffre total des lésions accidentelles soumises à notre appréciation, les fractures du rachis constituent une proportion un peu inférieure à un pour cent.

2° *Presque toujours, dans nos observations, les signes médullaires ont fait défaut :* ils n'existent que dans 9 cas. Encore sont-ils très modérés dans 6 observations.

Cette particularité n'est pas surprenante : les fractures vertébrales complètes, avec atteinte de la moelle, ont le plus souvent un pronostic sévère ; l'issue fatale devance l'expertise médico-légale.

Nos chiffres n'en témoignent pas moins de la fréquence relative des fractures partielles ou parcellaires.

3° *Parmi les divers segments du rachis, la région lombaire, véritable point faible et centre traumatique de la colonne, est électivement atteinte :* 48 fois sur 72 dans le cas de tassement ; 39 fois sur 40, dans le cas de fracture d'une apophyse transverse.

La répartition est inégale pour chacune des vertèbres lombaires : dans le tassement, le pivot D_{12}-L_1 apparaît particulièrement vulnérable ; il est affecté dans les trois quarts des cas avec les chiffres suivants : L_1 : 22 fois ; D_{12} : 8 fois ; $D_{12} + L_1$: 5 fois ; $L_1 + L_2$: une fois.

C'est là d'ailleurs une donnée classique.

Il n'en va pas de même pour les fractures transversaires : les apophyses dont l'atteinte

I. *Lésion d'un corps vertébral* ..... 77 cas. par : 1° Tassement caractérisé : 72 cas.	48 fois la région lombaire.....	D_{12} (1)	8
		L_1	22
		$D_{12} + L_1$	5
		$L_1 + L_2$	1
		L_2	4
		L_3	5
		L_4	1
		L_5	2
	20 fois la région dorsale......	D_9	5
		D_6	2
		$D_5 + D_6$	3
		Autres vertèbres. Une seule vertèbre lésée...........	6
		Autres vertèbres. Deux vertèbres simultanément atteintes	4
	4 fois la région cervicale......	C_5	1
		C_6	1
		$C_6 + C_7$	2
2° *Même lésion* (par tassement ou arrachement), *secondairement décelée par constitution d'exostoses.* 5 cas.			
II. *Lésion de l'apophyse transverse...* 40 cas.	21 fois : fracture unique.......	Lombaire.................	20
		Dorsale	1
	19 fois : fractures multiples.....	Lombaire.................	19
III. *Fracture d'une apophyse épineuse (cervicale) :* 1 cas.			
IV. *Fracture de l'arc postérieur :* 2 cas.	Cervicale..................		1
	Lombaire..................		1
V. *Fracture de l'axis :* 1 cas.			
VI. *Fracture d'un bec de perroquet :* 2 cas.			

est la plus fréquente sont celles des 2e, 3e et 4e lombaires, en particulier celle de la 3e, lésée dans près de la moitié des cas (18 fois sur 39). Les vertèbres extrêmes sont plus rarement fracturées : la première, 4 fois ; la cinquième, 6 fois.

Tout se passe donc comme si ces vertèbres étaient, dans un traumatisme large, protégées par les régions osseuses voisines plus superficielles et saillantes : bassin et principalement côtes. La fréquence des fractures costales associées à une fracture transversaire relève de la même explication, comme aussi la particulière rareté (une seule fois) de l'atteinte d'une apophyse transverse dorsale.

4° Un autre fait est digne de remarque : la fréquence des lésions associées : le tassement peut affecter simultanément plusieurs corps vertébraux (13 fois sur 72) ; souvent deux ou plusieurs apophyses transverses sont à la fois lésées (19 fois sur 40) ; ces deux types d'atteinte traumatique ont coexisté dans 8 cas.

Plus fréquemment, la fracture vertébrale est accompagnée d'autres lésions : en premier lieu, de fractures de côtes (15 fois) ; puis de fractures du bassin (5 fois), de fractures diverses des membres (5 fois), de fractures du crâne (3 fois), de fractures du calcanéum (2 fois, par un mécanisme de chute d'un lieu élevé), enfin de contusions ou plaies contuses superficielles (du cuir chevelu : 8 fois).

En somme, dans *près de la moitié des cas, des lésions ou plus évidentes et plus bruyantes, ou plus graves, coexistent avec la fracture vertébrale.* Et cette particularité est importante, car elle constitue l'un des motifs pour lesquels une telle fracture est fréquemment méconnue dans les jours ou les semaines qui suivent immédiatement l'accident.

(1) Physiologiquement connue du point de vue pathologique, D_{12} doit être rattachée à la région lombaire.

***

Cette multiplicité des lésions s'explique par l'importance du traumatisme.

Schématiquement, la fracture est réalisée dans deux conditions principales. Il s'est agi :

31 fois d'un accident d'automobile ;

78 fois d'une chute survenue, sauf dans 3 cas, au cours et du fait du travail (60 fois, chute d'un lieu élevé ; 12 fois, chute de moins de 2 mètres ; 6 fois, chute dans un escalier) (1).

Dans les trois quarts des cas environ, l'action traumatique a donc été importante et complexe. Et c'est là ce qui explique la multiplicité et la gravité des blessures.

Les deux variétés étiologiques ci-dessus ne jouent pas à égalité dans les tassements et dans les fractures transversaires :

L'accident d'automobile, deux fois moins fréquent que la chute d'un lieu élevé, est responsable de 42 p. 100 des fractures transversaires et de 10 p. 100 seulement des tassements vertébraux ;

La chute d'un lieu élevé est à l'origine de 70 p. 100 des tassements vertébraux et de 15 p. 100 des fractures transversaires.

A l'ordinaire, il n'est guère possible d'aller plus avant dans l'étude étiologique et de préciser dans chaque cas particulier la modalité selon laquelle le traumatisme a agi pour occasionner la lésion : une chute d'un lieu élevé, un tamponnement par automobile peuvent en effet réaliser simultanément des actions traumatiques de types divers : contusion directe, action à distance, notamment par hyperflexion du rachis. Il semble toutefois, ainsi que l'ont signalé Oudard et Jean dans leur travail toujours classique (2), qu'une contusion directe explique la plupart des lésions transversaires. Parfois, le mécanisme lésionnel est évident, certaines conditions très particulières étant réalisées :

La flexion forcée du tronc doit être retenue dans le cas d'un charretier qui, ayant négligé de descendre de son siège pour franchir un portail, est tassé entre une voûte et ce siège, présentant ainsi un aplatissement du corps de la 12e dorsale ; c'est un tassement par contre-coup qu'il convient d'incriminer chez deux charpentiers, dont l'un tombant assis d'une hauteur de 12 mètres est atteint d'un tassement de L_1, avec fracture associée du sacrum ; dont l'autre, après une chute faite debout d'une hauteur de 12 mètres, subit une fracture bilatérale du calcanéum et de l'astragale, et un tassement de la 3e lombaire.

Dans 3 observations, un mécanisme d'effort est invoqué. Mais, pour 2 d'entre elles (tassement simple, tassement avec arrachement d'une apophyse transverse), l'accident avait aussi comporté une chute. Et, d'autre part, l'image radiographique, tardivement obtenue, ne fournissait pas une image caractéristique.

Dans le troisième cas, où la réalité d'une atteinte vertébrale par effort n'était pas douteuse en raison de la symptomatologie immédiate, le diagnostic pouvait rétrospectivement hésiter entre une entorse vertébrale et l'arrachement d'une apophyse transverse.

En somme, en matière de lésions vertébrales et plus généralement, d'ailleurs, en pathologie traumatique, le mécanisme d'effort doit être tenu pour exceptionnel, nous dirons même pour suspect, surtout lorsque n'existe aucune altération antérieure du rachis.

B. ***Considérations cliniques et médico-légales.*** — Laissant de côté les fractures exceptionnellement réalisées dans la pratique, celles aussi qui affectent une colonne malade (rhumatismale notamment) (3), nous limiterons cette étude aux deux formes anatomiques qui groupent la presque totalité des lésions osseuses du rachis :

Les fractures par tassement d'un corps vertébral ;

Les fractures par arrachement d'une apophyse transverse.

Entre ces deux types, parfois associés, *existe une différence essentielle* qui ne saurait être

(1) Il en résulte donc que l'expertise médico-légale est ordonnée, le plus souvent, au titre de la loi de 1898 ; assez fréquemment en vertu des dispositions du droit commun. Nous reconnaissons d'ailleurs ce que notre classement a d'artificiel, l'accident d'automobile comportant souvent la chute de la victime.

(2) Oudard et Jean, Les fractures des apophyses transverses (*Lyon chirurgical*, mai-juin 1922).

(3) Voy. notamment : Étienne Martin, Les fractures parcellaires et les fissures traumatiques des colonnes vertébrales atteintes de spondylose (*Journal de Médecine de Lyon*, octobre 1928). Étienne Martin et Japiot, Rhumatisme et traumatisme de la colonne vertébrale (*Revue du Rhumatisme*, octobre 1936).

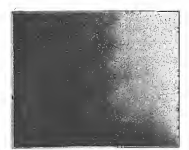
trop soulignée : les premières peuvent s'accompagner, rarement d'ailleurs, d'atteinte médullaire primitive ou secondaire, et ce fait doit être retenu pour l'appréciation médicolégale ; les secondes intéressent une épine osseuse périphérique, distante du canal neural, et leur pronostic ne comporte pas les mêmes réserves.

Aussi nous semble-t-il nécessaire de séparer désormais, tant sur le terrain clinique qu'au point de vue médico-légal — et cette distinction ne nous paraît pas avoir été faite jusqu'à présent avec une suffisante netteté — ces deux formes de fractures parcellaires du rachis.

***

I. — ***Tassement des corps vertébraux.*** — L'histoire clinique de ces tassements est dominée tout entière par un double fait : *la pauvreté et la banalité habituelles des symptômes, avec, comme corollaire, la difficulté du diagnostic.*

Dans les heures et les jours qui suivent l'ac-



Tassement L_3 (fig. 1).

cident, et sauf les cas exceptionnels où des symptômes médullaires immédiats témoignent d'un traumatisme important de la région vertébrale, les douleurs, l'impotence sont modérées; l'attention est retenue par d'autres lésions traumatiques plus évidentes ou plus importantes. C'est un diagnostic de contusion simple (lombaire, dorso-lombaire ou lombo-sacrée) qui est habituellement porté.

Mais à mesure que les manifestations associées s'effacent, l'atteinte lombaire, vertébrale, s'individualise et prend un plus grand relief. Et c'est alors — quelques semaines, quelques mois après l'accident, parfois seulement lors de l'expertise — que l'existence d'un tassement vertébral est fortement suspectée.

Même à ce moment, le tableau clinique n'est que rarement caractéristique :

Les formes que l'on pourrait appeler médullaires sont peu fréquentes, quel que soit le stade de l'évolution ;

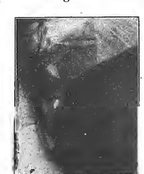
Rares aussi, surtout à la région lombaire, les formes avec scoliose ou gibbosité, même si



Tassement D_{12} (fig. 2).

l'affaissement est très accentué. La gibbosité n'existe guère que dans les tassements de la région dorsale ;

Très habituellement, l'on se trouve en présence d'une forme douloureuse simple qui se marque par une légère défense des masses



Tassement D_{12} (fig. 2 *bis*).

lombaires, sans douleur à la palpation du rachis, et par une limitation des mouvements du tronc.

Cette dernière est dans l'ensemble modérée, plus marquée toutefois, ainsi qu'il est normal, dans le renversement en arrière que dans la flexion antérieure. Parfois même — nos observations en fournissent plusieurs exemples — celle-ci se fait librement, quoique le tassement soit au maximum, le corps vertébral étant cunéiforme par disparition complète de son

bord antérieur. Il en était ainsi chez la malade dont la radiographie est reproduite sous le numéro 1 et qui, malgré un tassement important de L_3, avait conservé une liberté pratiquement complète des mouvements du tronc. *En somme, à l'ordinaire, il n'y a pas de proportion entre les manifestations fonctionnelles, souvent frustes, et le tassement osseux.*

Aussi la fracture d'un corps vertébral est-elle souvent méconnue, surtout dans la période qui suit immédiatement l'accident. A la vérité, depuis quelques années, ces erreurs de diagnostic sont moins fréquentes. Lors de nos publications de 1923 et de 1924, le tassement vertébral avait été reconnu seulement au moment de l'expertise dans un tiers des cas environ. Cette proportion s'abaisse au cinquième (14 pour 72) dans notre statistique actuelle, qui groupe pourtant les faits anciens.

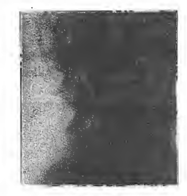
Parmi les diagnostics erronés, tardifs ou incomplets, nous relevons dans nos observations : contusion (dorsale, dorso-lombaire, du bassin, du thorax) dans la plupart des cas ; contusion des 9e, 10e, 11e côtes droites et du rein droit, avec possibilité de lésions pulmonaires (pour tassement discret de L_2) ; névrose traumatique (1) (pour tassement de D_{10}) ; cellulite et excès d'acide urique (pour tassement de L_1).

Ces données justifient l'affirmation suivante: *L'examen clinique conduit parfois à suspecter un tassement vertébral: il est rare ou même exceptionnel qu'il permette de l'affirmer ; il n'est jamais capable d'en préciser le degré.*



La radiographie sera donc systématique dans tous les cas où les conditions matérielles de l'accident, l'existence de lésions associées (costales, rénales, pelviennes notamment), la persistance d'un état douloureux lombaire, même modéré, rendent théoriquement possible une lésion vertébrale.

Mais, pour être probante, cette exploration radiologique devra obéir à certaines règles :



Écrasement L_3 (fig. 3).

1° *Une radiographie de face ne suffit pas: un profil est indispensable.*

Les figures 2 et 2 *bis* ont trait à une lésion de D_{12} par chute d'une hauteur de 6 mètres. Sur l'épreuve de face, l'on peut, tout au plus, soupçonner une lésion osseuse par moindre netteté du corps de la 12e dorsale et pincement du disque susjacent. Le profil, lui, montre un tassement modéré mais net.

2° *L'exploration radiologique, et cette donnée est moins classique que la précédente, sera large, portera sur un segment étendu du rachis,* pour un double motif :

Le siège des phénomènes douloureux renseigue souvent mal sur celui des lésions ; dans l'une de nos observations (forte contusion thoraco-abdominale par tramway), c'est un diagnostic de fractures de côtes qui est tout d'abord porté. Dans la suite, en raison de douleurs alléguées au niveau de la face postérieure du bassin, une radiographie de cette région est pratiquée. Après examen du film, on croit pouvoir rattacher les troubles à une dislocation sacro-iliaque droite. Mais, au

(1) Des manifestations purement névropathiques ou pithiatiques peuvent sans doute expliquer une plicature ou un enraidissement du tronc. Mais, dans chaque cas particulier, le diagnostic de névrose ou de pithiatisme ne devra être porté, et la sanction médico-légale qui en découle ne sera formulée qu'après exploration radiologique ayant permis d'écarter l'existence d'une lésion vertébrale osseuse.

Des plaintes abondantes, des troubles fonctionnels accentués ou paraissant tels sont en faveur de la non-organicité : les tassements vertébraux sont plus sobres dans leur expression clinique.

Mais il faut aussi envisager qu'un facteur psychique masque, dans certains cas, des troubles réels et légitimes, de cause purement organique, qu'il convient de ne pas méconnaître sous ce voile majorateur.

Qu'il nous soit permis de rappeler ici — notre manière de voir n'ayant pas varié sur ce point — ce que nous écrivions dès 1923 : « La simulation d'une lésion rachidienne est exceptionnelle ; la fausse attribution est fréquente ; l'exagération est la règle... Avant de porter un diagnostic d'hystérotraumatisme, l'expert devra épuiser tous les moyens d'investigation... et fonder en somme sa manière de voir non pas seulement sur des arguments négatifs, l'impossibilité de déceler une lésion organique, mais aussi sur des arguments positifs. »

cours de l'expertise pratiquée deux mois plus tard, cette lésion s'avère bien incertaine, alors qu'une radiographie nouvelle montre sur le profil, comme en témoigne la figure 3, un écrasement de L_3.

Des lésions par tassements peuvent exister au niveau de plusieurs vertèbres, et celles-ci peuvent n'être pas contiguës : tassement de D_9 et tassement de D_{12} dans l'une de nos observations, de D_7 et de L_2 dans une autre, de D_6 et D_{11} dans le cas d'un marchand de vin tombé d'une hauteur de $4^m,50$.

Dans des faits analogues, une recherche trop localisée méconnaîtrait l'un des foyers traumatiques, d'autant plus que la constatation de l'autre paraîtrait apporter une explication valable et suffisante des troubles fonctionnels.

Les rayons X n'ont pas d'ailleurs comme seul intérêt d'établir en toute certitude la réalité d'une lésion osseuse par tassement. Ils en précisent l'importance ; ils montrent le stade de la réparation osseuse ; ils renseignent sur l'existence (ou l'absence) de troubles trophiques. Or, toutes ces notions entrent en ligne de compte, lors de la procédure de conciliation, dans l'appréciation du taux de l'incapacité permanente.



Tassement D_{12} (fig. 4).

L'image radiologique offre encore cet avantage de constituer un document objectif et impartial. Au moment d'une action en revision, le rapprochement étroit des films anciens et des films nouvellement obtenus constitue le moyen le plus sûr, et souvent le seul, d'être fixé sur le mérite d'une demande soit en amélioration, soit en aggravation.



Les considérations médico-légales auxquelles prête l'étude des tassements vertébraux, l'appréciation qui en découle se justifient par une double considération :

Dans les semaines, les mois, les années qui suivent l'accident, le corps vertébral demeure anormalement fragile, soit et tout d'abord du fait de la lésion elle-même, soit, ensuite, à cause des troubles trophiques osseux dont il est le siège. Le blessé se trouve ainsi exposé à une accentuation du tassement initial, c'est-à-dire à une complication grave puisqu'elle peut entraîner des troubles médullaires.

Mais à la longue cette fragilité relative de la vertèbre s'atténue en une large mesure.



Tassement D_{12} (fig. 4 *bis*).

Le processus de réparation dans le cas de tassement se manifeste, en effet, par deux ordres de modifications anatomiques que l'exploration clinique est impuissante à déceler, mais qu'une bonne radiographie met en évidence.

Si l'on compare chez un même sujet deux images radiologiques obtenues l'une quelques semaines ou quelques mois après l'accident, l'autre quelques années plus tard, ou plus simplement l'une lors de la procédure de conciliation, l'autre au moment de l'expertise de revision, il est habituel de constater sur le film récent des changements favorables de deux ordres :

Tout d'abord a disparu l'aspect ancien un peu flou, parfois un peu pommelé, indice de troubles trophiques locaux. L'image est plus

nette, la substance osseuse paraît plus dense, plus homogène. Assez fréquemment, il est vrai, ces modifications s'accompagnent d'une accentation du tassement, mais d'une accentuation minime, trop faible pour être génératrice de troubles fonctionnels.

La radiographie nouvelle montre, d'autre part, que la vertèbre lésée est soudée aux vertèbres voisines par des jetées osseuses en forme d'agrafes, qui sans doute peuvent accentuer quelque peu la limitation fonctionnelle, mais dont l'effet principal, celui-là favorable, est de restituer au corps vertébral une solidité normale ou sub-normale.

Ces néoformations osseuses existent assez fréquemment lors de l'expertise de conciliation, mais elles s'accentuent et acquièrent plus de robustesse au cours des délais de revision. Par leur développement, leur densité, leur localisation à la région traumatisée, elles se distinguent assez aisément des formations rhumatismales en bec de perroquet, plus diffuses et moins complètes.



Tassement localisé à L_2 (fig. 5).

Ce double processus de réparation apparaît nettement sur les reproductions radiographiques obtenues à trois années de distance chez un agriculteur de cinquante-trois ans atteint d'un tassement de D_{12}, par chute d'un lieu élevé (fig. 4 et 4 *bis*).

Toutefois, l'apparition d'agrafes nettement caractérisées, si elle est fréquente dans les années qui suivent l'accident, n'est pas constante. Elle nous a paru faire défaut — et ce fait n'a rien qui puisse surprendre — lorsque la lésion a consisté non en un tassement proprement dit, mais en un enfoncement localisé de la face supérieure ou de la face inférieure du corps vertébral. La radiographie reproduite dans la figure 5 se rapporte ainsi à un tassement de la partie supérieure de L_2 sans aucune ossification nette trente-deux mois après l'accident.

Même après tassement, elle est très inégalement marquée selon les cas : elle est, par exemple, fort peu apparente sur les radiographies ci-reproduites (fig. 6 et 6 *bis*), obtenues près de quatre années après l'accident, chez une cultivatrice de cinquante-sept ans atteinte d'un écrasement du corps de D_4 par chute d'une charrette de foin.

C'est dire que l'apparition de ces agrafes ne constitue pas une condition nécessaire de la consolidation médico-légale.

***

Les précisions ci-dessus comportent des conséquences pratiques qu'il convient de dégager, tout d'abord en ce qui concerne les accidents du travail.

a) *Durée de l'incapacité temporaire.* — Dans nos observations, la durée de la période d'incapacité temporaire a varié de dix semaines à dix-huit mois.

Cette donnée est sans grand intérêt scientifique ; il nous est arrivé de nous trouver, lors de l'expertise, en présence d'un état de fait : tantôt, et rarement, le travail avait été repris de façon anormalement précoce ; tantôt, et plus souvent, la durée du repos avait été anormalement prolongée (parfois après entente entre le médecin traitant et le médecin conseil de la Compagnie).

La tendance doit être ici de se montrer assez large, pour que le corps vertébral puisse récupérer une solidité suffisante.

Une règle absolue serait d'ailleurs déplacée : dans chaque cas particulier, il est indispensable, pour fixer la date de la consolidation, d'envisager les éléments suivants :

Surtout, état du corps vertébral, tel qu'il apparaît aux rayons X, c'est-à-dire : importance de la lésion (tassement du corps entier, ou simple enfoncement localisé) ; existence ou absence d'ostéoporose ; existence ou absence d'agrafes de consolidation ;

Siège de la lésion : toutes choses égales, la consolidation médico-légale semble devoir être

réalisée un peu plus précocement dans un tassement dorsal que dans un tassement lombaire, la colonne dorsale étant pour ainsi dire étayée par la cage thoracique, ce qui la met relativement à l'abri d'un tassement secondaire ;

État des fonctions médullaires. La constatation de signes médullaires, même légers et fugaces, rend nécessaire une prudence plus grande, un plus long repos ;

Lésions associées (osseuses, splanchniques, cérébrales) ;

Enfin âge et nature des occupations professionnelles.

Pour l'incapacité temporaire, une durée de quatre mois nous paraît être un minimum ; une durée de six mois est une honnête moyenne, qui, dans les formes graves, peut être dépassée.

en raison de laquelle certains actes du travail (par exemple, soulèvement ou port sur le dos d'une charge lourde) devront être soigneusement évités (même s'ils demeuraient possibles) en vue de s'opposer à un tassement secondaire.

Ici encore tout est question d'espèce, et il est expédient d'envisager les mêmes facteurs, mentionnés ci-dessus, dont il a été tenu compte pour fixer la durée de l'incapacité temporaire.

Dans nos observations, le taux moyen de l'I. P. P. oscille autour de 30 p. 100. Dans les formes où le tassement est discret, il s'abaisse à 20 et même, dans un cas, à 15 p. 100.

Il atteint ou même dépasse 50 p. 100 dans les espèces suivantes : effondrement d'un corps vertébral avec signes médullaires, atteinte simultanée de plusieurs corps vertébraux, lé-



Écrasement D_4 (fig. 6).



Écrasement D_4 (fig. 6 *bis*).

sions osseuses associées. L'âge, la profession doivent entrer aussi en ligne de compte.

L'intervention chirurgicale (mise en place d'un greffon), dans les quelques cas où elle a été pratiquée, ne nous semble pas avoir agi favorablement sur l'évolution : la durée de l'incapacité temporaire a été prolongée ; l'importance des séquelles définitives n'a pas été diminuée. En revanche, le traitement par la méthode de Böhler, mis en œuvre lui aussi dans quelque cas, a, nous semble-t-il, exercé une influence favorable sur le tassement, les troubles fonctionnels, le taux de l'I. P. P. lors de la conciliation (1).

c) *L'incapacité permanente lors de la revision.* — L'importance de l'expertise de revision est

Il ne faut point oublier que l'interruption prolongée des occupations professionnelles, lorsqu'elle n'est pas justifiée par une considération médicale, est préjudiciable à l'ouvrier lui-même, chez lequel elle fait trop souvent apparaître un état d'esprit fâcheux.

Dans plusieurs cas, il nous a paru que le port trop prolongé et non motivé d'un corset orthopédique comportait les mêmes conséquences.

b) *Incapacité permanente lors de la conciliation.*

A ce moment, *les facteurs de l'incapacité de travail sont au nombre de deux :*

Les troubles fonctionnels, qui résultent directement de la lésion osseuse (douleur, limitation des mouvements du tronc) et leurs conséquences professionnelles ;

La fragilité anormale du corps vertébral lésé,

(1) MALLET-GUY et DARGENT. Le traitement des fractures du rachis corso-lombaire selon la technique de L. BÖHLER (*Lyon médical*. mai et juin 1935).

manifeste : le règlement initial peut être modifié au cours des trois années qui le suivent ; après revision, le règlement est définitif.

Or un fait essentiel (et qu'il convient de souligner comme tel) se dégage de nos observations : *le pronostic éloigné des tassements vertébraux observés dans la pratique médico-légale est nettement favorable dans son ensemble : l'amélioration est la règle ; l'aggravation, l'exception.*

Quelques chiffres légitiment cette affirmation.

Pour les cas où les délais de temps la rendaient possible, la procédure de revision n'a joué, dans les faits observés par nous, que dans la proportion d'un cinquième. Encore son bénéfice n'a-t-il été réclamé par la victime que dans 3 cas.

Dans nos 11 expertises de revision, nous avons admis deux fois que l'état était inchangé; dans 8 cas, nous avons conclu à une amélioration ; une seule fois il nous a paru qu'une aggravation d'ailleurs légère s'était produite, et nous avons élevé de 66,66 p. 100 à 70 p. 100 le taux de l'I. P. P.

Nous n'avons, en somme, jamais rencontré sur notre route un fait caractérisé de syndrome de Kummel-Verneuil, avec ses trois stades classiques : phase initiale, intervalle libre, aggravation secondaire avec douleurs et gibbosité.

Sans doute, dans certains cas où la lésion a été initialement méconnue, des douleurs plus vives se sont manifestées lors de la reprise du travail, permettant, à la faveur d'une radiographie, le diagnostic de la lésion osseuse. Mais cette particularité n'apporte pas la preuve d'une complication tardive du type Kummel. Nous croyons plutôt que les faits dénommés Kummel-Verneuil ont trait le plus souvent à des fractures par tassement, peut-être secondairement aggravées, mais surtout initialement étudiées de façon insuffisante, non radiographiées et, pour cette raison, méconnues.

En tout cas, l'on ne saurait porter un diagnostic de maladie de Kummel qu'autant qu'une bonne radiographie de face et surtout de profil, pratiquée peu après l'accident, aura permis d'affirmer l'intégrité du corps vertébral (1).

Mais quels arguments, lors de la revision, permettront d'affirmer l'amélioration et, par conséquent, la diminution du taux de l'incapacité ancienne ?

Il est exceptionnel que la victime reconnaisse que se sont atténués la gêne fonctionnelle et les phénomènes douloureux. Comme les autres accidentés, les traumatisés du rachis « tendent à persévérer dans leur être » ; ils défendent instinctivement la rente qui leur a été initialement attribuée.

Quant à l'examen clinique, même complet, il sera négatif, ou presque, tout comme l'avait été celui effectué lors de la conciliation.

Ici encore, ce sont les rayons X qui apportent un élément vraiment utile d'information et de décision.

S'ils mettent en évidence les deux ordres de modifications locales signalées ci-dessus (disparition des troubles trophiques osseux, formation d'agrafes solides) ou l'une des deux seulement, l'on aura le droit d'admettre qu'une amélioration s'est produite pour un double motif :

Il est logique que les phénomènes douloureux et la gêne fonctionnelle aient suivi une évolution favorable, parallèle à celle de la lésion ;

La vertèbre ayant récupéré une solidité sinon normale, tout au moins plus grande, les précautions antérieures ne s'imposent plus au même degré.

Le taux de l'I. P. P. peut ainsi être ramené à un chiffre qui, dans nos observations, est inférieur du quart ou du tiers au chiffre antérieur ; il nous paraît, rétrospectivement, que, dans un certain nombre de cas tout au moins, cette proportion aurait pu être dépassée.

* * *

Les indications ci-dessus font comprendre quelle ligne de conduite doit être suivie dans les accidents de droit commun en ce qui concerne l'appréciation du dommage définitif.

Du moment où l'évolution de beaucoup la plus habituelle se fait dans un sens favorable, il sera opportun d'en tenir compte lors du règlement du litige, soit en accordant d'emblée un taux d'incapacité unique, tenant compte de l'amélioration escomptée, soit en fixant deux taux successifs, l'un pendant une période d'évolution et d'amélioration de deux à trois années

(1) Voy. sur le syndrome de Kummel-Verneuil, le rapport de MOUCHET et FRŒLICH au Congrès de chirurgie de 1930.

(comptées à partir de la consolidation médico-légale), l'autre, définitif, au terme de cette phase initiale.

Mais, dans chaque cas particulier, l'éventualité d'un tassement secondaire ne saurait être à l'avance écartée, bien qu'exceptionnelle. Dans l'accident du travail, la procédure de revision permet de tenir compte de cette menace. Sur le terrain du droit commun, il importe que soit réservée à la victime la possibilité d'une action nouvelle pour le cas où, fait nouveau, une telle complication surviendrait.

II. — ***Fractures des apophyses transverses.*** — Ces lésions sont d'un moindre intérêt médico-légal ; il est toutefois utile de leur réserver une courte étude, ne serait-ce que pour marquer ce qui les distingue des tassements vertébraux : elles ne sauraient exercer d'action immédiate ou secondaire sur les fonctions de la moelle. Tout au plus peuvent-elles, parfois, comprimer les nerfs à leur émergence.



Fractures des apophyses transverses (fig. 7).

Elles sont moins fréquentes que les tassements vertébraux. Nous les avons toutefois rencontrées dans un tiers des cas (40 fois sur 123).

Elles succèdent assez souvent à un accident d'automobile : dans notre statistique, nous les relevons 17 fois au cours des 31 accidents d'auto générateurs de lésions vertébrales.

Dans 21 cas, une seule apophyse a été fracturée ; dans 19 cas, deux ou plusieurs apophyses ont été lésées simultanément.

L'atteinte a été presque toujours unilatérale, et ce fait établit que la contusion directe doit être incriminée beaucoup plus que l'effort.

Nous n'avons pas relevé de fractures simultanées de toutes les apophyses transverses d'un même côté. Dans l'une de nos observations, la lésion intéressait les quatre dernières apophyses tranverses gauches ; dans 6 autres, elle affectait les trois apophyses transverses moyennes.

***

Cliniquement, le tableau, dans les jours qui suivent l'accident, est celui d'une lombalgie aiguë. Ce fait, rapproché de l'anamnestique « accident », conduit à formuler le diagnostic de « forte contusion lombaire ».

Plus tard, la prolongation des douleurs à l'état chronique ou subaigu fait suspecter une lésion osseuse dont l'examen radiologique établit alors la réalité.

Il n'est pas rare que le diagnostic ne soit porté qu'au bout de quelques semaines. Habituellement, il est moins tardif que dans certains tassements vertébraux.

Il peut être intéressant de rechercher quels signes cliniques peuvent, à la période d'état, orienter utilement le médecin.

1° Une ecchymose lombaire est assez fréquemment constatée. Elle n'a pas de valeur pathognomonique ; elle ne résulte d'ailleurs pas de la lésion osseuse elle-même. Sa constatation n'en présente pas moins un certain intétêt, car elle est le témoignage objectif qu'une action traumatique importante s'est exercée au niveau de la région lombaire ; une lésion osseuse a donc pu être réalisée.

2° Les douleurs sont plus accentuées que dans une contusion simple et que dans un tassement vertébral.

Mais il n'est guère possible d'apprécier l'importance exacte d'un état douloureux d'ailleurs souvent explicable en l'espèce par des lésions associées.

3° Le siège des douleurs constitue un élément d'information plus précis et plus valable que leur importance. Mais, ici, doivent être distinguées les douleurs spontanées (ou produites par la mobilisation) et les douleurs provoquées par une exploration systématique du rachis.

Théoriquement, les premières devraient

être unilatérales ou à prédominance unilatérale, puisque sont à l'ordinaire unilatérales les lésions transversaires. Mais la contusion causale, une atteinte traumatique de voisinage peuvent entraîner une lombalgie bilatérale ou même des phénomènes douloureux plus diffus. Les douleurs dont est responsable la fracture de l'apophyse se trouvent pour ainsi dire « noyées ».

Plus importante est la constatation, à des explorations successives, d'une douleur vive, constamment localisée en un même point, un peu en dehors de la ligne médio-lombaire, donc au siège d'une apophyse épineuse. Ce signe toutefois, s'il rend probable le diagnostic, ne permet pas de l'affirmer.

4° Mentionnons enfin que dans un cas, mais dans un seul cas à notre connaissance, une crépitation nette a décelé la lésion osseuse.

En somme, l'examen radiographique est toujours nécessaire. Une épreuve de face suffit à renseigner sur l'état des apophyses transverses. Mais si elle montre un aspect anormal d'un corps vertébral, un profil s'impose, car il n'est pas exceptionnel qu'un tassement vertébral coexiste avec une lésion transversaire. Dans le cas de fracture apophysaire, la lecture du film, souvent aisée, est parfois délicate.

Aucun doute n'existe lorsqu'une radiographie, faite peu après l'accident, montre qu'une portion osseuse plus ou moins importante est détachée de la base de l'apophyse (fig. 7) (1).

Mais il peut se faire que la lésion consiste en une fêlure simple ou que l'examen soit tardif, après coaptation des fragments. Dans le premier cas, la confusion est possible avec des fausses images de fractures (projection d'une ombre d'origine musculaire, ligne pseudo-articulaire à la base de la vertèbre).

Dans l'autre, la forme irrégulière de l'apophyse n'est pas la preuve d'une lésion traumatique : les anomalies de développement sont fréquentes à la colonne lombaire où l'assymétrie est la règle : il n'est guère possible d'y comparer utilement une apophyse transverse avec celle du côté opposé, pas plus qu'avec les saillies apophysaires situées au-dessus ou au-dessous d'elle.

(1) Ce film montre aussi l'atteinte simultanée et d'un même côté de la 12e côte et de l'apophyse transverse des trois vertèbres médianes, tandis que les apophyses transverses de L_1 et de L_5, mieux protégées, sont indemnes.

L'évolution anatomique des fractures des apophyses transverses se fait selon des modalités variables :

Tantôt une coaptation osseuse s'établit. L'apophyse peut alors récupérer une forme normale ; plus souvent elle demeure irrégulière, augmentée de volume, épaissie à son extrémité ;

Tantôt un aspect de pseudarthrose persiste au foyer de fracture ;

Parfois le fragment détaché demeure largement séparé de la base de l'apophyse, formant un véritable corps étranger.

***

L'appréciation médico-légale, après fracture d'une apophyse transverse, n'offre pas de difficultés particulières.

a) *Durée de l'incapacité temporaire.* — Dans le cas d'une fracture simple, correctement consolidée, cette durée oscille autour de huit à dix semaines, ne saurait dépasser trois mois.

Nous l'avons vu s'abaisser à trois semaines chez un employé de bureau atteint d'une fracture de l'apophyse transverse de L_3.

Ces délais peuvent être dépassés dans le cas d'une fracture vicieusement consolidée ou non consolidée, de fractures apophysaires multiples, surtout de lésions associées osseuses ou viscérales.

b) *Taux de l'incapacité permanente.* — La douleur, la gêne fonctionnelle qui en résulte dans les mouvements du tronc et les efforts, tels sont en l'espèce les facteurs exclusifs de l'I. P. P.

Il faudra donc, pour fixer le taux de cette dernière, déterminer autant que faire se pourra l'importance des phénomènes douloureux.

Une appréciation exacte ne saurait être fournie, mais une approximation suffisante pour la pratique est possible.

La gêne douloureuse doit, toutes choses égales, être moins marquée pour une fracture apophysaire unique que pour des lésions apophysaires multiples ; moins accentuée aussi dans les cas où la consolidation s'est faite correctement que dans ceux où aucune coaptation n'est intervenue.

Mais surtout l'examen clinique fournit des éléments précieux d'information :

Toute douleur lombaire vraie s'accompagne nécessairement, à un degré d'ailleurs variable,

de contracture des masses lombaires et de limitation des mouvements du tronc ;

La douleur, maxima au siège de l'apophyse fracturée, est constante à des explorations successives, même lorsque l'attention de l'intéressé est détournée, par exemple lorsque la pression est réalisée à l'aide du pavillon du sthétoscope, au cours d'une auscultation très anormalement étendue en surface.

En utilisant ces divers éléments d'appréciation, nous avons été conduits à proposer, comme taux de l'incapacité permanente, sur le terrain de la loi du 9 avril 1898, et dans les cas habituels, 12 à 15 au moment de la procédure de conciliation, 7 à 8 p. 100 lors de la procédure de revision.

Ces mêmes pourcentages pourraient, à notre avis, être retenus, en droit commun, le premier pendant une période de deux années environ, le deuxième à titre définitif.

***

III. ***Conclusions générales.*** — Les considérations ci-dessus peuvent être utilement résumées en quelques brèves conclusions :

1° Dans la pratique médico-légale, les fractures partielles de la colonne, non accompagnées de signes médullaires, sont la règle ; celles qui comportent de tels signes sont l'exception.

2° Deux types principaux sont réalisés : tassement d'un corps vertébral ; fracture d'une apophyse transverse (ou de plusieurs apophyses transverses).

3° Ces deux ordres de fractures partielles du rachis, susceptibles de coexister et plus fréquemment associées à d'autres lésions osseuses ou viscérales, affectent avec élection la colonne lombaire.

4° Tassements vertébraux, fracture d'une apophyse transverse sont fréquemment méconnus : les premiers ont à l'ordinaire une symptomatologie fruste ; les lésions des apophyses transverses empruntent celle plus bruyante, mais nullement caractéristique, du lumbago aigu.

L'examen radiographique permet seul un diagnostic certain, mais il présente lui-même des possibilités d'erreur.

5° Aucune complication médullaire tardive n'est à craindre après une fracture d'une apophyse transverse. Aussi un travail même pénible peut-il sans inconvénient être assez rapidement assuré.

L'incapacité permanente trouve ici sa cause exclusive dans les phénomènes douloureux : son taux est donc proportionnel à l'importance de ces derniers.

6° Après tassement d'un corps vertébral, une atteinte médullaire tardive peut être réalisée par accentuation secondaire de la lésion osseuse. Cette éventualité est exceptionnelle : sa possibilité suffit à légitimer un repos prolongé, comme aussi, lors du règlement de conciliation et en raison des précautions qui demeurent alors nécessaires, une majoration du taux d'incapacité occasionné par les douleurs et la gêne des mouvements.

Ces précautions ne seront plus nécessaires, au moins au même degré, au terme des délais de revision ; une amélioration notable se trouve donc très habituellement réalisée de ce fait.

L'ÉVOLUTION DES EMPREINTES CHEZ LES PRIMATES

PAR MM.

R. PIÉDELIÈVRE et **DRUILHE**

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris. — Externe des hôpitaux de Paris.

On sait depuis longtemps que les empreintes laissées par les mains et les doigts des hommes sur les objets saisis permettent de caractériser des aspects variés, à tels points différents dans leurs détails qu'ils sont spécifiques de chaque individu et que leur comparaison, la dactyloscopie, permet l'identification des récidivistes. Les différences par les détails sont tellement grandes, et par là les caractères de chaque individu tellement spéciaux, qu'il faudrait, pour que l'on rencontre deux individus ayant les mêmes empreintes, un nombre de siècles (V. Balthazard a fait le calcul) représenté par 49 chiffres (2 + 48 zéros).

Mais il est bien certain qu'à côté de cela il existe un aspect d'ensemble, hors les détails dont il vient d'être parlé, qui, quelles que soient ses variétés, permet d'emblée de diagnosti-

quer une empreinte humaine et de la différencier sans peine d'une empreinte d'un animal dont l'aspect pourrait entraîner une confusion (main d'enfant, main de singe). Si l'on prend, par exemple, le *maki*, dont il sera parlé plus loin, son empreinte globale est caractéristique de tous les *makis*, alors que les détails sont comme pour les hommes spécifiques de chaque unité parmi les *makis*.

Savoir par conséquent si d'une façon générale on peut voir des empreintes particulières aux variétés de mammifères supérieurs est une question qui s'est imposée à l'esprit des chercheurs : il y a des papilles séparées chez certaines espèces ; chez d'autres les papilles ont disparu pour faire place à des crêtes papillaires. Il est intéressant de rechercher les transitions, les passages d'un animal à l'autre, et de voir si les dispositions variables propres à chacun sont en rapport avec la place occupée par les animaux dans la classification zoologique.

Ce n'est pas le lieu d'étudier les détails microscopiques de la ligne papillaire. L'utilité des papilles et des crêtes papillaires n'est pas à démontrer ; la série des saillies et des pointes, le plissement cutané superficiel a avant tout un rôle antidérapant : la locomotion, la préhension l'utilisent ; il est évident que pour éviter le dérapage il importe de s'opposer à la force qui amorce le glissement. La meilleure organisation des crêtes est la disposition perpendiculaire au sens de la marche ou à la direction qui permettrait à l'objet convoité et saisi de glisser de la main. Ces lignes paraissent donc, au maximum de leur perfectionnement, devoir être transversales par rapport à l'axe du membre ; mais la complexité des mouvements entraîne accessoirement des lignes de direction diverses : le système devient complexe. D'autre part c'est au niveau des lignes papillaires que la sensibilité est la plus grande : plus elles seront nombreuses, plus les capacités de contact et de tact seront développées (1).

Il est certes intéressant d'étudier comment, en partant de la papille isolée de sa voisine, forme la plus simple, on peut arriver à la crête à tendance parallèle aux plis de flexion, avec des courbes accessoires, qui paraît être actuellement du moins le point final de cette évolution (2). On peut pour cela remonter l'échelle zoologique et examiner les animaux ; si l'on s'en tient aux *Mammifères*, on remarque tout de suite qu'il est difficile de suivre cette échelle, car ils ne constituent pas une seule lignée ; au contraire, ils se groupent sous forme d'un véritable arbre généalogique, avec de multiples bifurcations. Si les *Monotrèmes* (3) sont considérés comme les plus inférieurs des mammifères actuels, il n'est pas douteux que les plus évolués de ceux-ci, tel l'*homo-sapiens*, n'en dérivent pas : ils ont seulement un cousinage lointain, des ancêtres communs qui zoologiquement parlant viennent des *reptiles du Secondaire*.

De même les *Marsupiaux* (4), certes plus perfectionnés que les monotrèmes, ne sont pas les aïeux des autres mammifères ; ils constituent une branche à part, et ne sont que les arrière-petits-fils des marsupiaux primitifs, proches des ancêtres de tous les mammifères. Trouver chez eux des dessins digitaux et palmaires, alors qu'ils n'en existe pas chez des mammifères plus développés, tels certains *Insectivores* (5), est l'indice d'une forte évolution, bien que ces animaux soient assez primitifs encore comme organisation.

Outre les insectivores, les principaux représentants des autres arbres de mammifères sont les *Rongeurs*, les *Ongulés*, les *Carnivores*, les *Primates* (6). Parmi ces êtres, qui doivent être considérés sur un même plan au point de vue généalogique et non suivant une échelle au sommet de laquelle se trouveraient les primates, les insectivores sont les plus retardataires. Certains ont des dessins papillaires ; d'autres n'en possèdent pas avons-nous vu ; il ne faut pas s'en étonner, car leur stade évolutif n'est pas le même.

(1) La sensibilité tactile est développée à la 3e phalange en raison de la richesse des corpuscules de Vater et de Pacini. Les crêtes papillaires y sont denses, augmentant la surface cutanée. L'adhérence est plus forte. (Voy. PIÉDELIÈVRE, *in* SZUMLANSKI, *Thèse de Paris*, 1934.)

(2) Il est à remarquer dès maintenant que les éminences, ou talons, ou pelotes, diminuent, s'aplatissent d'autant plus que la main se perfectionne, tandis que les crêtes se suivent mieux.

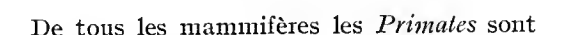
(3) Échidné, ornithorynque.

(4) Sarigue ou opossum, kangouroo.

(5) Taupe, musaraigne, hérisson, etc. D'autres insectivores en présentent : rat à trompe, cladobates, tupaïa.

(6) Il existe en tout treize ordres ; nous ne parlerons pas des autres comme moins caractéristiques, n'étant qu'une déviation ; certains même n'ont pas d'intérêt au point de vue qui nous occupe, comme les cétacés et les isréniens.

Avec les rongeurs, les carnivores et surtout les ongulés, la spécialisation devient très grande. Absorbés par un genre de vie particulier, tout chez eux concourt à leur permettre la vie dans ces conditions ; leurs membres sont devenus étroitement adaptés à leur spécialité. Ils sont aptes à exécuter certains actes, toujours les mêmes, presque stéréotypés, liés à l'instinct de conservation de l'individu et de l'espèce. Très instinctifs et peu réfléchis, la répétition de leurs mêmes actions influe sur l'organisation de leurs lignes papillaires lorsqu'elles existent et les dessins de leurs empreintes montrent, en général, une ébauche ou tout au plus des formes très simples chez ceux d'entre eux qui sont les plus élevés en organisation.



De tous les mammifères les *Primates* sont certes à ce point de vue les plus remarquables. Ils sont d'abord riches en représentants situés sur les barreaux de l'échelle zoologique; et ici on peut faire la comparaison avec une échelle et non un arbre généalogique, car il n'y a que quelques bifurcations dans l'évolution des divers animaux du groupe. Ensuite les primates sont peu spécialisés ; plantigrades, ils font leur nourriture de toutes sortes de substances ; omnivores comme leurs ancêtres, ce défaut de spécialisation, tant dans la locomotion que dans le régime alimentaire, associé à leur intelligence développée, les oblige à se livrer à des actions moins instinctives et plus réfléchies ; ils s'adaptent beaucoup plus aux circonstances variées de leurs existences : ce ne sont plus les mêmes actes qu'ils accomplissent avec exactitude, mais des problèmes plus nombreux qu'ils résolvent, peut-être moins parfaitement que les rares actions réalisées par ceux des animaux inférieurs spécialisés, mais cependant effectués avec le plus grand discernement. L'évolution de la ligne papillaire pourra être étudiée chez eux avec beaucoup de netteté.

Commençons par l'animal le moins évolué de l'arbre, le *maki*, animal instinctif, pour aboutir à l'*homme*, être dont les instincts sont multiples mais moins parfaits (c'est-à-dire qui raisonne).



(Main antérieure.)



(Main postérieure.)

Maki (fig. 1).

1° Le *maki*, qui fait partie des *Lémuriens* (famille des *Lémuridés*), est le représentant le plus primitif de cet ordre. On voit sur ses parties palmaires les pelotes tactiles recouvertes de crêtes papillaires en forme de demi-ellipses, dont le grand axe est en général perpendiculaire au bord libre de la main près duquel elles se trouvent.

Au centre et entre les pelotes tactiles se voient des points papillaires de diverses grosseurs, les plus gros se trouvant en général proches des pelotes tactiles, à part deux ou trois gros points situés au centre de la paume de la main. Si l'on examine avec soin ces points papillaires, on constate que les plus gros sont formés par des lignes parallèles dans une direction telle qu'elles semblent parfois prolonger celles d'un point papillaire voisin, avec un intervalle de séparation. Nous assistons là véritablement à la formation de la ligne papillaire à partir du point, d'autant plus que l'on trouve tous les intermédiaires depuis le tout petit point jusqu'à la grosse lentille bourrée de crêtes papillaires. Il est à remarquer que la ligne papillaire s'est formée en premier lieu à l'endroit où le besoin s'en faisait le plus sentir : au niveau des pelotes tactiles saillantes, qui entrent en contact. Sur le reste de la paume ou de la plante, la ligne n'est pas encore organisée (fig. 1), on ne voit que des points, comme chez des animaux plus inférieurs, le chien par exemple (1).

Nous n'avons pu prendre sur le fait la formation des lignes papillaires sur les pelotes tactiles mêmes. Il nous aurait fallu un primate plus inférieur que le maki, un *tarsien* par exemple ; et encore il n'est pas sûr que l'on y soit arrivé, le primate de transition où ces crêtes se forment ainsi n'existe peut-être plus à l'heure actuelle. Mais il est facile d'imaginer la naissance de la ligne papillaire au sommet du torus tactile, puis son développement de proche en proche à partir du point papillaire qui a formé, près de ces pelotes, des saillies lenticulaires accolées par la suite, ainsi qu'on le voit chez le maki avec plus de netteté au pied qu'à la main. Il semble qu'à la main les dessins papillaires se soient en quelque sorte stabilisés, tandis qu'au pied ces lignes fragmentées semblent en voie de formation ; le pied serait donc au point de vue des dessins papillaires un peu en retard sur la main.



Nycticèbe (main antérieure) (fig. 2).

Les lignes des phalanges terminales des doigts, remarquablement simples, sont longitudinales par rapport à l'axe du membre, tandis que celles des autres phalanges sont fragmentées, les fragments formant, comme au centre de la paume ou de la plante, de gros points contenant chacun plusieurs embryons de crêtes. La direction générale est transversale par rapport à l'axe du membre.



Ouistiti (main antérieure) (fig. 3).

En continuant à s'élever dans l'ordre des primates, les points isolés se réunissent entre eux, formant des crêtes sur toute la surface de la paume de la main et des doigts ; il en est de même au pied ; ceci est visible chez le *nycticèbe* (fig. 2) qui fait aussi partie des *Lémuriens* (famille des *Lorisidés*). En même temps, les crêtes des pelotes tactiles prennent une forme circulaire, tandis que celles des phalanges terminales ne changent pas.

Et l'on arrive ainsi aux *Singes*. Leur famille la moins évoluée est celle des *Hapalidés*, ayant

(1) Nous indiquons de suite la difficulté qu'il y a à prendre les empreintes chez ces « récidivistes » souvent récalcitrants, ce qui explique la mauvaise qualité des figures.

pour type le *ouistiti* (fig. 3). Chez cet animal, les pelotes tactiles de la paume de la main sont aussi couvertes de crêtes papillaires, non plus concentriques comme chez les Lémuriens supérieurs, mais d'aspect fusiforme allongé dans le sens longitudinal. De plus nous voyons se faire la fusion des lignes des pelotes entre elles et avec celles du reste de la paume. Pour cela les lignes les plus externes des fuseaux des pelotes tactiles restent ouvertes, au lieu de se fermer comme celles du fuseau, et se confondent avec les plus externes du fuseau voisin. Ceci est tout à fait nouveau puisque jusqu'ici les pelotes tactiles étaient bien séparées, formant une série d'éminences, de talons distincts ; soit que seules elles aient des lignes papillaires complètement formées, comme chez le *maki*, soit que les lignes du reste de la paume aient une direction tout à fait différente de celles des pelotes, ainsi que nous avons pu le constater chez les Lémuriens supérieurs (*nycticèbe, galago*).

Aux doigts les phalanges terminales restent sans changement : les lignes sont toujours longitudinales, les autres phalanges étant couvertes de lignes transversales.

Aux *Hapalidés* fait suite la famille des *Cébidés*, famille intéressante parce que, au point de vue dactyloscopique, elle comprend deux séries de singes dont les empreintes sont proches l'une de l'autre, mais dont les caractères vont aller en divergeant dans les familles suivantes, pour aboutir l'une et l'autre aux grands *singes Anthropoïdes*, chacune cependant à un singe différent. Les deux principaux types de cette famille sont l'*atèle* et le *sajou*. Avec l'*atèle*, par l'intermédiaire du *semnopithèque*, nous arrivons à l'*orang-outang*, qui aboutit au *chimpanzé* d'une part, à l'*homo-sapiens* d'autre part. Avec le *sajou*, nous arrivons au *gorille* par l'intermédiaire des *cercopithèques* et du *gibbon*.

Les caractères de distinction ne résident pas tant au niveau des doigts que sur la paume.

Les phalanges terminales en effet vont prendre un type spécial, évolution des précédents, qui se retrouvera à peu près identique chez tous les singes. Les lignes longitudinales diminuent de longueur et de nombre, et s'entourent de lignes elliptiques, puis semi-elliptiques à concavité tournée vers la base du doigt. Cette forme se retrouve chez tous les singes supérieurs, y compris le *gorille*, à l'exception toutefois de l'*orang* et du *chimpanzé* (Voy. fig. 6 et 6 *bis*) qui font partie de la série la plus évoluée, celle qui voisine avec l'*Homme*. Chez ces animaux en effet le nombre de lignes longitudinales se réduit bien souvent à une seule, entourée non plus d'ellipses puis de demi-ellipses, mais d'arcs à concavité tournée vers la base des doigts et dont les extrémités, au lieu de tomber perpendiculairement sur le pli de flexion de la phalange, s'écartent vers les bords du doigt. Au degré de développement suivant la ligne longitudinale disparaît, faisant place à l'arc fréquent chez l'homme.

Les autres phalanges sont recouvertes de



Sajou (main antérieure) (fig. 4).

lignes transversales. Cependant, chez les *sajous* (fig. 4), on note sur les troisièmes phalanges un ou deux amas de crêtes circulaires donnant aux doigts de cet animal un aspect bien caractéristique ; ces lignes circulaires disparaîtront peu à peu ; on pourra de temps en temps en reconnaître des vestiges sur les doigts des singes plus évolués. Chez l'*atèle* (1) ces cercles peuvent exister, mais il y en a un au lieu de deux, et il est plutôt semi-elliptique que circulaire.

(1) Schéma d'ALIX, Recherches sur la disposition des lignes papillaires de la main et du pied (*An. des sc. nat.*, 5e série, Zool., années 1867-1868, p. 295 et 5). Toute personne s'intérressant à ces questions se reportera à ce travail fondamental ; *Alix* fut un précurseur de la dactyloscopie.

C'est surtout au niveau de la paume de la main ou de la plante du pied que les caractères divergents se font le mieux sentir.

Dans la série du *sajou* (fig. 5), on trouve d'une part des pelotes tactiles bien marquées par des crêtes papillaires concentriques, d'autre part au centre de la paume on distingue plusieurs faisceaux, deux ou trois en général, en forme de raquette à pointe tournée en arrière ; les pointes des raquettes convergent souvent vers le pli qui sépare les éminences thénar de l'hypothénar. Il est à remarquer que cette forme particulière se retrouve dans toute la série ; parfois les lignes en raquette disparaîtront, parfois les lignes circulaires des pelotes ne se verront pas, mais on pourra suivre jusqu'au *gorille* l'évolution de ces lignes.

Il en est tout autrement dans la série de l'*atèle*. Ici le dessin caractéristique consiste dans la formation de faisceaux semi-elliptiques à concavité antérieure, au nombre de deux ou trois généralement, et situés côte à côte au niveau de la base des doigts. Chez ces animaux, les pelotes tactiles de la base des doigts ne sont plus marquées ; il semble au contraire que les dessins se forment plutôt entre les pelotes que sur elles ; et chez l'orang, au maximum du développement que l'on suit d'ailleurs très bien en passant par le *colobre* et le *cercopithèque* (1), les demi-ellipses concaves en avant forment un caractère extrêmement tranché avec les raquettes du *gorille* à pointe tournée en arrière.



Cercopithèque (série du Sajou) (fig. 5).

(Main antérieure.) (Main postérieure.)

Il semblerait donc, nous plaçant toujours au point de vue des empreintes, que le groupe des singes anthropoïdes comprenant le *gorille*, l'*orang* et le *chimpanzé* est un groupe hété-

(1) Voy. ALIX, *loc. cit.*



Chimpanzé (main antérieure) (fig. 6).

rogène, englobant des singes qui, par leur comportement, se rapprochent le plus de l'*homme*, mais qui par leurs empreintes sont assez loin les uns des autres.

Le *chimpanzé* (fig. 6) présente, au niveau de la paume de la main et de la plante du pied, des lignes longitudinales très régulières, à l'exception, dans l'exemple que nous reproduisons, d'un petit triangle siégeant à la base du cinquième doigt. Il n'y a donc plus de pelotes tactiles marquées par des dessins papillaires propres à ces pelotes ; cependant, la forme des lignes papillaires des phalanges terminales nous permet de rattacher ce singe à l'*orang*. Il semble que l'on se trouve ici en présence d'un type de transition entre les formes précédentes et une forme inconnue, comme nous l'avons remarqué au sujet de certains singes inférieurs de la famille des *Hapalidés* qui présentent également ces lignes longitudinales, d'où sont parties les deux séries de l'*atèle* et du *sajou*.

Quant à l'*homme* (fig. 7) il est manifeste que les dessins qu'il porte sur la main ressemblent assez à ceux de l'*orang* (1). Tout d'abord à la paume on constate l'absence de dessins autonomes sur les pelotes tactiles, et la présence de ces dessins demi-elliptiques à concavité antérieure, dont les extrémités aboutissent au bord de la paume, au niveau des espaces interdigitaux. Ces demi-ellipses sont assez petites et le reste de la paume tend à se couvrir de lignes parallèles aux plis de flexion de la main, de façon à être à peu près transversales dans la position de fonction, c'est-à-dire lorsque la main est fermée. La transversalité des lignes se continue sur les deux premières phalanges des doigts, ce qui renforce le rôle antidérapant lorsque la main serre un objet assez volumineux. Les éminences ont disparu ; il n'y a plus de talons à recouvrir.

Un autre point de ressemblance de l'*homme* avec l'*orang* est la disposition des lignes sur les phalanges terminales. Sans décrire toutes les sortes de dessins trouvés sur ces phalanges, on peut facilement remarquer que l'arc n'est autre chose que ce que l'on observe chez l'*orang*, mais avec la suppression de la ligne longitudinale. Si cette ligne persiste, elle ne reste jamais droite, mais dévie en dehors ou en dedans, entraînant les boucles les plus proches d'elle, et l'on obtient ainsi la boucle ouverte à droite ou à gauche (boucle interne, boucle externe). Si la ligne prend la forme d'une spirale, nous obtenons le verticille.

La disposition des lignes du membre inférieur (postérieur) est à peu près semblable à celle du membre supérieur (antérieur), mais

(1) Voy. Alix, *loc. cit.*



Chimpanzé (main postérieure) (fig. 6 *bis*).

avec un léger retard d'évolution ; elle est donc assez proche de la main de l'*orang* : les demi-ellipses à concavité antérieure de la base des doigts sont plus grandes que celles de la main et assez semblables à celles de la main de l'*orang*. Le reste du pied est recouvert de lignes transversales, à l'exception de l'éminence située au niveau de l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil qui présente souvent un dessin papillaire : cercle ou spirale.

Les *Primates* forment donc une longue suite d'animaux dont on peut suivre les variations des lignes papillaires depuis l'origine jusqu'à l'*homme*. Ces lignes tendent à s'organiser de façon à devenir transversales, disposition la mieux adaptée pour éviter le dérapage soit lors de la marche, soit lors de la préhension. Cependant malgré l'évolution apparemment linéaire de ces animaux, au point de vue des empreintes on peut envisager deux séries divergentes partant des *Cébidés* (*atèle*, *sajou*), dont l'une aboutit à l'*homme* et l'autre au *gorille*, qui serait le singe le moins évolué des *Anthropoïdes*. En outre on peut remarquer que les membres antérieurs et les membres posté-

Homme (main gauche) (fig. 7).

rieurs, chez un même animal, évoluent parallèlement ; cependant, on constate que le membre postérieur a toujours un peu de retard sur l'évolution du membre antérieur.



En résumé lorsqu'on regarde la paume des mains antérieures et postérieures des primates, le plus primitif est bien le *maki ;* ses extrémités présentent un mélange de points papillaires et de crêtes papillaires ; les crêtes apparaissent sur les pelotes tactiles ; les points subsistent dans leur intervalle, dans les creux : c'est la première transformation. La main a encore quelque chose de la patte.

Le *nycticèbe* a des pelotes tactiles du même ordre, bien que ses crêtes présentent l'aspect du verticille ; mais entre elles se trouvent d'autres crêtes remplaçant les points du *maki*.

Le progrès continue ; les pelotes tactiles du *ouistiti* sont recouvertes de crêtes qui se suivent sans discontinuité en passant par les dépressions avec celles des pelotes tactiles voisines, au lieu d'être indépendantes comme chez le *nycticèbe*.

Et l'on arrive au *Cébidés*. Là deux groupes se devinent. Chez les *atèles*, les crêtes intermédiaires aux pelotes tactiles deviennent prépondérantes et se fondent avec celles de ces dernières. Chez les *sajous*, au contraire, les pelotes restent nettes et les crêtes intermédiaires, en forme de raquettes, sont isolées.

Partant des *atèles* on passe à l'*orang* et sans doute à l'*homme* ; l'orang a une disposition analogue à l'atèle ; l'homme présente un aspect voisin, mais plus fin et plus régulier ; les pelotes disparaissent.

Partant des *sajous* on trouve le *gorille* ; il n'a plus de pelotes tactiles, mais entre leurs vestiges on voit les crêtes en forme de raquettes particulièrement développées.

Reste le *chimpanzé* ; personnage un peu isolé, il s'apparenterait par ses empreintes à l'*orang* et se trouverait ainsi être un frère moins évolué de l'*homo-sapiens*, ses crêtes se présentant sous l'aspect d'une série de figures relativement rectilignes.

Certes cette ordonnance basée sur l'aspect général des crêtes papillaires est sujette à des reproches, et nous en convenons ; il est à remarquer pourtant qu'elle correspond jusqu'aux atèles à la classification zoologique habituelle. Depuis l'atèle, l'histoire naturelle considère les animaux dont nous venons de parler comme se trouvant sur une même lignée ; les empreintes paraissent les faire dériver les uns des autres un peu différemment, encore que ces quelques détails n'aient pas à ce point de vue de valeur bien grande ; et puis il ne faut pas oublier que l'évolution ultérieure de chaque variété animale est susceptible d'avoir modifié à son tour et pour son propre compte la disposition des crêtes papillaires.

Mais il est quand même curieux de voir qu'au fur et à mesure que les mains se perfectionnent les éminences (pelotes) s'organisent, se couvrent de crêtes, se rejoignent par elles les unes aux autres, s'aplatissent pour arriver à la main plus évoluée des grands singes et de l'homme.

Chez celui-ci, plus fine, plus délicate, la main est une merveille de précision « au service de l'esprit ». Moins forte, elle a du asservir des instruments divers qui ont permis la construction de toutes sortes d'objets utiles à la vie complexe d'un corps misérable, débilité par le progrès et ne se suffisant plus à lui-même.

ACTUALITÉS MÉDICALES

La mort subite et inattendue du nourrisson.

En pédiatrie, il est souvent question de la mort rapide de nourrissons eczémateux, soit à l'occasion de légers troubles digestifs, soit à la suite de certaines thérapeutiques actives, soit même après simple hospitalisation dans des milieux confinés et infectés. La disparition brusque des accidents cutanés, habituellement constatée dans ces cas, n'explique pas ces morts rapides. En dehors de l'eczéma, on connaît encore ce qu'on a appelé la « mort thymique » qui survient brutalement chez des enfants en apparence très beaux, mais présentant les stigmates de l'état « lymphatico-thymique » de Paltauf.

Dans un article récent [*Journal de Pediatria* (Rio de Janeiro), t. III, janvier 1936, p. 32], M. B.-X. Filho (de Bahia) signale des cas analogues de mort rapide et inattendue chez de très jeunes enfants porteurs de troubles digestifs apparemment bénins : parfois même c'est en pleine convalescence de ces troubles, au moment de la reprise du poids, que, dans une crise de dyspnée, se produit l'exitus brutal. Dans les trois observations rapportées par l'auteur, les enfants étaient correctement nourris à l'allaitement artificiel, aucun ne présentait l'état thymo-lymphatique, mais l'un d'eux était hérédo-syphilitique et les deux autres étaient issus de souche « arthritique ».

A l'occasion de ces cas, l'auteur expose l'état actuel de nos connaissances sur la mort subite ou rapide, en tout cas inattendue, du nourrisson. Il étudie successivement : 1° *la mort après intervention chirurgicale*, c'est le syndrome « pâleur-hyperthermie » isolé par Ombrédanne et Armingeat, qui enlève en quelques heures des enfants ayant subi l'anesthésie générale pour des interventions souvent peu importantes. Le mécanisme de la mort et de l'hyperthermie qui peut atteindre 42° reste obscur, car ce n'est pas une explication que d'invoquer à leur origine une insuffisance glandulaire aiguë, liée à l'anesthésie ou au choc opératoire, et entraînant un brutal déséquilibre vago-sympathique ;

2° *La mort rapide des nourrissons porteurs de germes diphtériques :* cas semblables à ceux que Lesné et Waitz ont isolés en 1930 ;

3° *La mort thymique* survenant chez des enfants atteints de cette anomalie constitutionnelle que Paltauf a décrite en 1889 : gros enfants un peu pâles, soufflés, lunaires, ayant l' *habitus pastosus*, hypotoniques, présentant de la tuméfaction des ganglions, de la rate et du thymus, et souvent aussi des stigmates de rachitisme associé. C'est sur ce fond, véritable «diathèse de mort subite», que surviennent les accidents mortels souvent d'une grande brutalité. La cause de ces accidents a été successivement attribuée à la compression par un *thymus hypertrophié* de la trachée ou du récurrent, ou bien encore des nerfs du cœur ou du ganglion de Wrisberg. D'autres auteurs (Symmers), se fondant sur l'hypoplasie vasculaire habituelle chez ces sujets, invoquent la rupture spontanée d'une artère cérébrale ; d'autres encore, une défaillance cardiaque par insuffisance surrénale aiguë, ou encore un «choc» anaphylactique (Waldbott et Anthony).

Il n'est pas rare, à l'autopsie de ces nourrissons, de trouver dans les deux poumons des lésions de congestion avec infiltration d'œdème interstitiel analogues à celles qu'on observe dans l'anaphylaxie mortelle. En terminant, l'auteur rappelle l'opinion, un peu métaphysique, d'Alb. Peiper, selon laquelle dans certaines maladies, faute d'un pouvoir inhibiteur suffisant, des stimulations relativement insignifiantes des centres nerveux entraîneraient des réactions périlleuses pour la vie des malades, et notamment la syncope cardiaque.

P. Baizé.

Traitement médical de la sténose hypertrophique du pylore.

Réservé à Paris aux cas légers et pendant un court laps de temps, le traitement médical de la sténose du pylore est au contraire en honneur à Strasbourg, et la technique du professeur Rohmer est exposée, dans sa thèse (Strasbourg, 1936), par Pierre Julien; le but poursuivi est double : lutter contre la déshydratation et triompher du spasme.

Du point de vue alimentaire, il faut préférer le lait de femme, pur ou coupé d'un quart de babeurre ; sinon recourir au lait en poudre, au lait condensé ou au lait de vache coagulé par le lab-ferment ; le lait est coupé avec des décoctions de farine à 2 ou 3 p. 100 et sucré à 5 ou 10 p. 100. La ration est répartie en nombreux repas, 10 à 12 au début : on en diminue progressivement la fréquence, en même temps qu'est augmentée l'importance de chaque repas ; on ajoute systématiquement au biberon une pincée de sel pour prévenir la déshydratation. Si celle-ci est intense, on pratique quelques injections de 100 à 150 centimètres cubes de sérum de Ringer. Au cas de vomissements abondants, la ration est complétée par du sérum glucosé en petits lavements tièdes de 50 grammes environ répétés 4 à 5 fois par jour. Les lavages d'estomac sont nettement indiqués quand il existe de la dilatation gastrique. Comme médicaments, on recourra aux antispasmodiques : atropine en solution au 21 000, et gardénal. P. Julien reconnaît du reste que dans les cas graves il faut opérer d'emblée ; pour les cas moyens, on ne prolongera pas la thérapeutique médicale si la courbe de poids reste stationnaire, et surtout si elle descend.

Fr. Saint-Girons.

Phlébite gonococcique.

J.-J. Spongenberg et C.-R. Belgrano ont observé un cas de cette exceptionnelle complication, déjà étudiée par Wœlker (*Thèse de Paris*, 1868). Pour ces auteurs, la phlébite gonococcique atteindrait des sujets jeunes, elle survient au cours d'une blennorragie aiguë et se caractérise par une température élevée et des signes locaux. Ces derniers sont nettement inflammatoires, puisque l'œdème s'associe à une rougeur locale. Le signe pathognomonique est la présence d'un fort cordon veineux induré. L'évolution est favorable. Si la localisation à la saphène, due peut-être à des varices antérieures, est la plus fréquente, la localisation crurale et même brachiale (Achard, Rouillard et Bloc) ont pu être notées. Le gonocoque, que les auteurs n'ont pu mettre en évidence dans des fragments veineux prélevés par biopsie, est rarement retrouvé, semble-t-il. Il est difficile de dire si l'atteinte veineuse résulte d'une propagation par voie veineuse des corps caverneux au membre inférieur, d'une propagation des ganglions cruraux aux veines ou d'une septicémie (*La Prensa med. Argent.*, an 29, n° 5, p. 229, 3 février 1937).

M. Dérot.

Hémorragie méningée médicale récidivante mortelle.

Ant. Casiello (*Semana Medica*, an 44, n° 2247, p. 341, 4 février 1937) rapporte un cas d'hémorragie méningée spontanée survenue chez un sujet de vingt-sept ans. Après un premier épisode, le sujet parut guéri, mais une récidive mortelle survint onze jours plus tard. Cette observation montre, une fois de plus, que ces hémorragies spontanées ne méritent pas toujours le nom d'hémorragie curable. L'étiologie syphilitique, tuberculeuse ou encéphalitique de ces cas a été discutée. Habituellement, toute cause échappe. Comme traitement, l'auteur conseille les hémostatiques, l'autohémothérapie, le sérum glucosé hypertonique.

M. Dérot.

Le Gérant : Georges J.-B. Baillière. 7640-36. — Imprimerie Crété. Corbeil.

CONSIDÉRATIONS SUR LA GANGRÈNE DIMIDIÉE DES EXTRÉMITÉS CHEZ LES HÉMIPLÉGIQUES

(A PROPOS D'UN CAS D'HÉMIPLÉGIE GAUCHE AVEC GANGRÈNE HOMOLATÉRALE DU MEMBRE INFÉRIEUR)

PAR MM.

Maurice VILLARET, Alain RUBENS-DUVAL et Henri PÉQUIGNOT

Nous avons pu observer récemment, dans le service de l'un de nous, une malade qui, à l'occasion d'une hémiplégie gauche, présenta une gangrène massive du membre inférieur du même côté. Le fait nous a paru intéressant non seulement par sa grande rareté, mais surtout parce qu'il pose le problème des troubles viscéraux dimidiés chez les hémiplégiques, auxquels de nombreux auteurs, et en particulier l'un de nous, se sont déjà attachés.

Mme L..., couturière, âgée de soixante-sept ans, entre dans le service de l'un de nous, à l'hôpital Necker, le 3 juillet 1937, pour hémiplégie gauche, datant de quatre jours.

Il s'agit d'une hémiplégie flasque qui, sous l'influence du traitement acétylcholinique (cgr,20 par jour), régresse rapidement au point que, le 15 juillet, la marche est redevenue possible, quoique difficile. L'examen général, à l'entrée, ne notait aucun trouble viscéral important ; la tension artérielle était à 16-11 au Vaquez (notons que, par hasard, la tension artérielle fut prise au bras gauche). Les urines ne contenaient ni sucre ni albumine ; on remarquait toutefois une azotémie un peu élevée à 0gr,54. Les réactions de Bordet-Wassermann et de Hecht étaient négatives dans le sang.

A partir du 16 juillet, l'état de la malade se modifie. Jusque-là apyrétique, elle fait un crochet fébrile à 38°,5. La température persiste les jours suivants aux alentours de 38°. Quelques râles congestifs à la base gauche paraissent expliquer cette élévation thermique.

Le 20 juillet, on assiste à une rechute de l'hémiplégie gauche. Simultanément apparaissent des troubles trophiques au niveau du membre inférieur paralysé. Ils sont marqués par un refroidissement remontant jusqu'au tiers inférieur de la cuisse gauche, accompagné par une cyanose extrêmement intense du membre, remontant jusqu'à la tubérosité antérieure du tibia.

L'examen oscillométrique pratiqué immédiatement montre :

A gauche, la disparition complète des oscillations au niveau de la jambe et de la cuisse ;

A droite, des oscillations abolies au niveau de la jambe, réapparaissant au niveau du tiers inférieur de la cuisse droite.

Ce même jour, la pression artérielle mesurée au Vaquez est de 28-11 au bras droit, de 18-12 au bras gauche.

Pour des raisons anatomiques, la mesure comparative de la pression veineuse aux deux membres supérieurs n'a pu être faite.



Fig. 1.

L'examen des urines pratiqué à nouveau montre, pour la première fois, l'existence d'une glycosurie, d'ailleurs modérée, sans élimination de corps cétoniques. Elle cédera en deux jours à l'injection de 20 unités d'insuline. La glycémie à jeun est, le 21 juillet 1937, de 1gr,23.

Malgré la thérapeutique (insuline, β-méthylacétylcholine), l'état ne cesse de s'aggraver. La cyanose remonte sur la cuisse gauche vers le pli de l'aine. La température s'élève à 39° ; un foyer pulmonaire se précise à la base gauche, et la malade succombe le 24 juillet 1937.

L'*autopsie* est pratiquée le 25 juillet 1937. L'aorte abdominale est athéromateuse. La lumière des artères iliaques primitive et externe est très diminuée à droite. A gauche, il faut noter dans l'artère iliaque primitive et l'artère iliaque externe la présence d'un caillot allongé, récent, non adhérent, emplissant toute la lumière de l'artère qui se présente extérieurement

comme un cordon cylindrique du diamètre du petit doigt, contrastant avec l'aspect habituel des artères lors de l'autopsie.

Le cœur est normal, l'endocarde souple.

L'examen des reins dénote la présence d'infarctus, Mais, alors que le rein droit ne montre que des lésions discrètes (deux à trois infarctus de la grosseur d'une lentille à celle d'un pois), le rein gauche présente des lésions très importantes : très nombreux infarctus, dont deux ont un volume considérable (de la grosseur d'une noix) et détruisent grossièrement plus de la moitié du parenchyme rénal.

En résumé, une malade athéromateuse présentant une artérite chronique latente des deux membres inférieurs est frappée d'hémiplégie gauche. Quelques jours après sa première atteinte, qui paraissait régresser, une rechute de l'hémiplégie s'accompagne d'une gangrène massive du membre inférieur, paralysé, qui ne tarde pas à être mortelle. L'autopsie permet de constater, en outre, des infarctus du rein, restés cliniquement latents et dont la prédominance du côté de l'hémiplégie est des plus nette.

S'il n'est pas rare de constater que des sujets porteurs d'une artérite oblitérante en apparence symétrique ne présentent une gangrène que d'un seul côté, l'apparition simultanée, dans notre observation, d'une gangrène massive du côté de l'hémiplégie et d'une rechute de la paralysie constitue un fait clinique qui évoque invinciblement une relation de cause à effet.

On sait, en effet, que Féré (1), puis Villard, Sicard et Guillain (2), Marinesco, Tixier, Parhon (3) et Goldstein ont constaté que du côté de l'hémiplégie il pouvait exister une hypotension artérielle avec hypothermie locale; ces troubles pouvant coexister avec la production d'œdèmes, l'augmentation du nombre des hématies (Penzola) et la difficulté d'écoulement du sang veineux (Sicard et Guillain, Vandeputte).

L'un de nous, avec le professeur Gilbert, dès 1906, avait montré, de son côté, à l'occasion d'une étude sur la parotidite unilatérale des hémiplégiques, que la tension artérielle est plutôt augmentée du côté atteint dans l'hémiplégie spasmodique et diminuée dans l'hémiplégie flasque.

Ces résultats ont été confirmés et complétés plus tard dans un travail d'ensemble publié par l'un de nous avec Théodoresco (4), et dont les conclusions sont les suivantes :

1° Dans l'hémiplégie organique flasque les pressions Mx et Mn sont, en général, légèrement abaissées du côté atteint, mais ce qu'on observe surtout, c'est la diminution de l'indice oscillométrique (I) et de l'élément S mesuré à l'aide de la méthode des pesées que l'un de nous a décrite avec Dufour, en 1919 ;

2° Dans l'hémiplégie organique avec contracture, Mx et Mn sont le plus souvent légèrement diminuées, I en général peu modifié et S augmenté.

Plus tard, l'un de nous, avec D. Jonesco (5), montrait chez les hémiplégiques :

1° Que les modifications de la pression veineuse périphérique sont constantes et nettes, et se caractérisent par l'hypertension du côté paralysé en cas de flaccidité, l'hypotension unilatérale en cas de contracture ;

2° Que ces perturbations sont beaucoup plus nettes et constantes que celles de la pression artérielle qui leur sont en général opposées, sauf en cas d'œdème trophique, où elles se produisent en général dans le même sens ;

3° Que les variations dimidiées de la température locale leur sont parallèles et en sont vraisemblablement la conséquence.

Notons à ce propos que, si la mesure comparative de la pression veineuse aux deux membres supérieurs n'a malheureusement pas pu être faite chez notre malade, les modifications de la pression artérielle étaient particulièrement nettes chez elle : la tension artérielle était à 28-11 au membre supérieur droit, à 18-12 au membre supérieur gauche paralysé.

D'autre part, l'un de nous (Maurice Villaret) s'est demandé autrefois si la sécrétion urinaire n'était pas modifiée du côté hémiplégié. Il a pratiqué dans ce but de nombreuses divisions d'urine, afin de comparer la sécrétion du rein du côté paralysé et celle du côté sain. Ses recherches, qui n'ont pas été publiées, se sont

(1) FÉRÉ, Abaissement de la pression artérielle dans l'hémiplégie (*C. R. Soc. de biol.*, 1889).

(2) SICARD et GUILLAIN, Recherche hématologique dans quelques maladies du système nerveux (Congrès de Lille, août 1889, *Revue neurologique*, p. 375).

(3) PARHON, Les troubles vaso-moteurs dans l'hémiplégie (*Thèse de Bucarest*, 1900).

(4) MAURICE VILLARET et B. THÉODORESCO, Contribution à l'étude des modifications de la tension artérielle chez les anciens traumatisés cranio-cérébraux et chez les hémiplégiques (*An. de méd.*, XIII, n° 3, mars 1923).

(5) MAURICE VILLARET et D. JONESCO, Les modifications de la pression veineuse au cours des hémiplégies organiques et des séquelles des traumatismes cranio-cérébraux (*Presse médicale*, 9 oct. 1926, n° 81).

montrées peu démonstratives dans la plupart des cas. Mais, plus tard, Léri a montré que le rein du côté hémiplégique était anatomiquement et histologiquement modifié.

La prédominance unilatérale nette des lésions d'infarcissement rénal présentées par notre malade semble devoir être rapprochée de ces faits.

Tout récemment enfin, l'un de nous, en collaboration avec J. Haguenau et P. Bardin (1), a rapporté une observation d'hémiplégie avec gangrène homolatérale des extrémités. Ce cas différait cependant assez profondément de celui que nous rapportons aujourd'hui en raison de l'absence de troubles artéritiques et de l'atteinte simultanée du membre supérieur.

Chez notre malade, les constatations nécropsiques au niveau du cœur et de l'artère lésée permettent d'éliminer la gangrène embolique, à laquelle l'aspect clinique aurait pu faire penser. Mais on ne peut s'empêcher de penser que l'hémiplégie a influencé la localisation de la gangrène et peut-être même son aspect massif pseudo-embolique, chez cette malade atteinte d'artérite oblitérante chronique des membres inférieurs, du type de l'artérite sénile.

Conclusions. — Certes, il n'est pas rare de constater des gangrènes unilatérales dans de tels cas, où cliniquement l'oblitération est bilatérale. Cependant, la *coïncidence du début de la gangrène et de la rechute hémiplégique* constitue, dans notre observation, un fait clinique impressionnant. De plus, on ne peut qu'être frappé, chez notre malade, de l'intensité des modifications dimidiées de la pression artérielle. Dans les cas les plus nets, les auteurs signalent, en effet, une diminution de la maxima de 2 à 4 centimètres de mercure, et l'un de nous, en collaboration avec Théodoresco et avec Jonesco, n'a jamais constaté que des abaissements très minimes de la pression maxima, en même temps qu'il signalait leur inconstance. Rappelons, en effet, que la diminution de la pression maxima du côté hémiplégique atteignait, chez notre malade, 10 centimètres de mercure.

Une telle modification fonctionnelle, due sans conteste à l'hémiplégie, nous paraît avoir été particulièrement nocive chez une malade atteinte d'artérite chronique. La pathogénie de ces accidents serait à rapprocher des ictus que l'on a pu observer chez les hypertendus athéromateux à la suite d'une spoliation sanguine importante — saignée thérapeutique ou hémorragie accidentelle considérable.

(1) MAURICE VILLARET, J. HAGUENAU et P. BARDIN. Hémiplégie. Gangrène des extrémités paralysées (*Soc. de neurol. de Paris*, 29 avril 1937).

LA THÉOPHYLLINE ÉTHYLÈNE-DIAMINE (AMINOPHYLLINE) DANS LA PRATIQUE CARDIO-VASCULAIRE

PAR

R. HEIM de BALSAC

Depuis qu'Askanazy (1895) et Breuer (1902) ont signalé l'action diurétique et vaso-dilatatrice des dérivés xanthiques, ces substances se sont imposées dans le traitement des affections cardiaques, rénales et vasculaires.

Parmi les nombreuses purines étudiées, les diméthylxanthines ont été préconisées par Dessauer dès 1908. La théobromine a aussitôt pris place dans la pratique médicale ; au contraire, l'emploi de la théophylline ne s'est généralisé qu'au cours de ces dernières années, à la suite de nombreuses expériences et observations abondamment relatées dans la littérature américaine, allemande et viennoise.

La récente apparition de ce produit thérapeutique dans la pharmacopée française nous incite à dresser un bilan analytique des faits expérimentaux et cliniques sur lesquels sa réputation s'est basée à l'étranger.

***

La théophylline est insoluble dans l'eau, et son absorption *per os* détermine assez fréquemment des troubles digestifs et de la céphalée. Pour obvier à ces inconvénients, on a préparé des sels doubles tels que la théophylline soude acétique, ou des combinaisons de théophylline et d'oxyamine (Faltischek) ou de théophylline et d'éthylène-diamine ou aminophylline.

L'aminophylline contient approximative

ment 78 p. 100 de purine et 22 p. 100 d'éthylène-diamine solvant très volatil. Isolément considérés, chacun de ces deux composants a des propriétés physiologiques très différentes : la diméthylxanthine est diurétique et vaso-dilatatrice, l'éthylène-diamine n'aurait qu'une action légèrement narcotique (Sollmann). Leur combinaison est essentiellement vaso-dilatatrice, accessoirement diurétique et tonicardiaque.

Effets expérimentaux de la théophylline éthylène-diamine.

Action diurétique. — La théophylline pure serait plus diurétique que ses combinaisons aminées. Ces dernières, cependant, se classent parmi les diurétiques les plus puissants (Guggenheimer, Flaun et Rœsler).

Schmitz, comparant expérimentalement sur le chien l'action de l'aminophylline et celle du salyrgan au moyen de la méthode de Rehberg, constate que pendant la diurèse euphyllinique la somme calculée de la filtration glomérulaire s'accroît nettement, cependant que la réabsorption tubulaire ne change pas. Au contraire, la diurèse salyrganique est caractérisée par un abaissement considérable du pourcentage de réabsorption tubulaire : la filtration totale est donc peu accrue.

Bannick, étudiant les effets des différents diurétiques sur des néphrites aiguës ou chroniques de divers types, observe que la théophylline éthylène-diamine est un diurétique des plus puissant et sans dangers.

Action vaso-dilatatrice. — Cette action est de beaucoup la plus importante, et la plus caractéristique de l'aminophylline (Guggenheimer, Vogl, Singer, Smith, etc.). Cette vaso-dilatation est générale, mais elle s'exerce avec plus d'intensité sur les coronaires (Stoland). De multiples expériences le prouvent.

Vaso-dilatation coronarienne observée directement. — Cette méthode avait permis dès 1909 à Eppinger et Hess, puis à Gow d'observer l'élargissement de lambeaux de coronaires ou d'artères rénales et spléniques placées dans des solutions de dérivés xanthiques (caféine, etc.). Mais ce procédé est très rudimentaire.

Action vaso-dilatatrice observée sur le cœur perfusé. — Hedbom constata, par cette technique, qu'une solution de caféine à 1/20 000 augmente le débit coronarien. Lœb observe surtout ces effets avec la théobromine et non avec la caféine. Heathcote compare les effets de la caféine, de la théobromine et de la théophylline en solutions de 1/20 à 1/40 000. La caféine n'augmente pas le débit coronarien, la théobromine l'augmente légèrement ; la théophylline l'augmente de 30 p. 100.

Guggenheimer et Sassa, sur le cœur isolé du chat, trouvent que la caféine au 1/25 000 augmente le rythme de perfusion de 40 p. 100. La théobromine et la théophylline, dans les mêmes conditions, l'augmentent respectivement de 40 et de 80 p. 100.

Smith, Miller et Graber perfusent le cœur isolé du lapin et constatent les mêmes faits : le rythme de perfusion n'est pas changé par la caféine, légèrement augmenté par la théobromine à 1/50 000, accru de 20 à 45 p. 100 par la théophylline pure, et de 40 à 90 p. 100 par la théophylline éthylène-diamine à la même concentration.

Ainsi les effets vaso-dilatateurs de l'aminophylline surpassent expérimentalement ceux des autres xanthines.

Action sur le débit coronarien de l'animal vivant. — Fischer, Guggenheimer et Muller observent, sur une préparation cœur-poumons, une augmentation du débit coronarien par la théophylline et la théophylline éthylène-diamine, alors qu'il y a diminution par le strophantus. Gilbert et Fenn confirment ces expériences.

Stoland, Ginsberg, Loy et Hiebert ont montré que le bénéfice d'une vaso-dilatation coronarienne résulte moins d'une action courte et forte que d'une action faible mais persistante. Sur des chiens dont la circulation est intacte ou sur des préparations cœur-poumons avec énervation, la durée de la dilatation coronarienne aminophyllinique est de vingt et une minutes, à la dose de 5 à 6 m/m par kilogramme, dose correspondant aux prescriptions thérapeutiques habituelles.

Smith et Miller mesurent le débit coronarien de chiens dont le sinus coronaire est catéthérisé par une canule de Morawitz-Zahn : le sang, rendu incoagulable par l'addition d'héparine, est recueilli puis réinjecté avec un débit uniforme dans la veine fémorale. La théophylline injectée dans la veine fémorale à la dose de

5 mgr par kilogramme (dose comparable à la dose thérapeutique humaine), provoque un accroissement du débit coronarien de 50 à 80 p. 100 coïncidant avec une baisse de la tension artérielle. La théobromine employée dans les mêmes conditions ne change pas le débit coronarien ou ne l'augmente, dans d'autres cas, que de 15 à 25 p. 100. La baisse tensionnelle concomitante est très faible.

Action sur la thrombose coronarienne expérimentale. — Les résultats des expériences précédentes conduisent Fowler, Huzewitz et Smith à étudier les effets immédiats et tardifs de la théophylline éthylène-diamine sur la thrombose coronarienne expérimentale.

Sur des chiens dont le cœur est mis à nu, une coronaire (branche antérieure descendante de la coronaire gauche) est liée ; aussitôt le myocarde de tout le territoire ainsi ischémié s'altère et, en deux à cinq minutes, il se congestionne, se tuméfie, change d'aspect et prend une teinte cyanotique. Trois semaines plus tard, toute cette portion de myocarde est occupée par un tissu blanchâtre cicatriciel.

L'injection de $0^{gr},48$ de théophylline éthylène-diamine dans la fémorale du chien en expérience modifie du tout au tout les effets de la ligature coronarienne. Pratiquée aussitôt après cette ligature coronarienne, elle fait disparaître la cyanose du myocarde ischémié sur 50 à 90 p. 100 de la surface altérée ; la circulation se rétablit, ne permettant plus de distinguer cette zone du reste du myocarde normal.

L'injection répétée quotidiennement à la dose de $0^{gr},20$ de théophylline éthylène-diamine réduit la cicatrice myocardique à une surface 3, 4 ou 5 fois plus petite que celle observée sur les animaux témoins.

Seule l'action vaso-dilatatrice de la drogue explique cette limitation de la zone ischémiée ; l'aminophylline apparaît ainsi capable de rétablir ou d'améliorer la vascularisation myocardique altérée, en augmentant le débit des collatérales et des nastomoses.

Action vaso-dilatatrice sur les vaisseaux cérébraux. — L'usage thérapeutique de l'aminophylline a permis à Guggenheimer et à Vogl de constater que, sous l'influence de cette drogue, le Cheyne-Stokes, si fréquent chez les insuffisants cardiaques, s'atténue ou même disparaît, et Facquet vient d'en rapporter une observation probante.

Pour les uns, la purine aurait une action directe ; pour les autres, ses propriétés vaso-dilatatrices s'exerçant sur les centres céphaliques et bulbaires expliqueraient mieux cet effet. Cette hypothèse est étayée par le fait que l'aminophylline agit remarquablement dans les cas de Cheyne-Stokes d'origine circulatoire, et pas dans les cas de Cheyne-Stokes d'origine cérébrale ou toxique.

En l'occurrence, la théophylline seule est sans action, sa combinaison aminée est nécessaire pour modifier l'arythmie respiratoire.

Action sur la tension artérielle. — L'injection d'aminophylline ($0^{gr},03$ à $0^{gr},06$ par kilogramme) à des chiens chloralosés provoque une chute peu durable de la tension artérielle atteignant 2-3 centimètres de mercure (Martinetti). Cet effet peu durable s'accompagne d'accélération du rythme. Cette chute tensionnelle est plus forte si la carotide est pincée ou sectionnée (Hering), et surtout après vagotomie.

L'accroissement du débit coronarien observé sur l'animal intact soumis à l'action de l'aminophylline par Smith et Miller coïncide avec une baisse tensionnelle affectant surtout la tension diastolique. Les autres xanthines, la théobromine en particulier, ont une action beaucoup moindre.

Par contre, Lurmann et Lauer remarquent que l'aminophylline abaisse moins la tension artérielle que la théophylline par voie intraveineuse.

Cliniquement, non seulement l'action toni-cardiaque de l'aminophylline ne s'accompagne pas d'élévation tensionnelle, mais d'un abaissement notable. Cet effet résulte vraisemblablement d'une action de l'aminophylline sur les centres vasculaires (Martinetti).

Action toni-cardiaque. — Fischer, Guggenheimer et Muller soulignent l'action inotropique de l'aminophylline qui, en dehors de ses propriétés diurétiques et vaso-dilatatrices, agirait sur le tonus du cœur en l'augmentant.

Résultats cliniques.

Per os, l'aminophylline est couramment employée à des doses variant de 10 centigrammes à 1 gramme, fractionnées en plusieurs prises par vingt-quatre heures.

Les solutions d'aminophylline, indolores à

l'injection, permettent de recourir fréquemment à la voie intramusculaire. Celle-ci est surtout indiquée lorsqu'il faut agir rapidement et intensément. Les doses utilisées peuvent atteindre 50 centigrammes par injection, répétées au besoin 2 fois par vingt-quatre heures.

La voie intraveineuse exige l'emploi de solutions diluées et une injection lente. Elle peut déterminer une sensation de chaleur dans le bras, des vertiges et une chute tensionnelle passagère (Faltischek). Il est prudent de ne pas dépasser la dose de 20 centigrammes par injection. Une forte dose, de l'ordre de 60 centigrammes, peut provoquer des contractions musculaires (Singer).

Enfin, la voie rectale peut être utilisée par lavements ou suppositoires ; elle est active et inoffensive.

***

En tant que diurétique, l'aminophylline, nous l'avons vu, est considérée par les uns comme la plus puissante des xanthines, son action étant, pour d'autres, inférieure à celle de la théophylline pure ou de la théobromine. Friedmann souligne l'action diurétique favorable de l'aminophylline prise régulièrement chaque jour dans les insuffisances cardiaques légères. Marwin constate qu'elle influence surtout la diurèse dans les défaillances « congestives » du cœur, et Smith pense que cette action résulte, sans doute, du fait que dans ces cas la dilatation coronarienne est particulièrement utile.

L'action vaso-dilatatrice coronarienne de l'aminophylline est, en effet, la propriété caractéristique de cette substance. L'expérimentation nous en a montré quelques exemples. Aussi Guggenheimer lui reconnaît-t-il comme principales indications : l'artériosclérose cardiaque sans œdème, les syndromes angineux et les dyspnées paroxistiques.

Smith, Rathe et Paul ont appliqué cette médication à 420 insuffisants cardiaques, dont 189 atteints de coronarite, aux doses de 10 à 20 centigrammes, 3 fois par jour, d'une façon habituelle, et en recourant à la voie veineuse ($0^{gr},48$) dans les cas d'urgence. Dans les défaillances cardiaques, l'action est souvent intense et rapide, des diurèses de 10 à 20 kilogrammes en cinq à huit jours ont été observées. Le repos complet au lit et le sommeil, provoqué au besoin par la morphine, sont indispensables. L'évacuation des épanchements et une soustraction sanguine sont des adjuvants précieux. L'association digitalique est excellente ; les effets paraissant plus intenses que lorsqu'on emploie chacun de ces deux remèdes isolément. La médication régulièrement poursuivie permet des tolérances inespérées. Dans les syndromes coronariens, les améliorations sont évidentes dans un fort pourcentage de cas. L'aminophylline est d'autant plus indiquée que l'accident est plus récent. La médication doit devenir habituelle. Plus de 100 cas ont été ainsi suivis pendant plus d'une année, soumis à la seule action de l'aminophylline, à la dose de 15 centigrammes, 3 fois par jour .

Agissant de même, Gilbert et Kerr observent que l'aminophylline, administrée dans 86 cas d'angor, donne 72 améliorations nettes, permettant aux malades de continuer leurs occupations. Dans les 14 autres cas, il n'y eut pas de bénéfice.

Musser rapporte 20 cas de cardiopathies traitées par l'aminophylline. 7 angineux hypertendus furent très améliorés ; 7 angineux sans hypertension le furent également ; le résultat fut moins bon dans 6 cas de thrombose coronarienne. L'aminophylline ne lui semble pas capable d'enrayer à coup sûr l'évolution fatale d'un infarctus myocardique grave, même administrée précocement et à forte dose.

Dans le Cheyne-Stokes d'origine circulatoire, des améliorations remarquables ont été obtenues par des injections intraveineuses. Faltischek recommande de pratiquer l'injection vers le soir, car c'est à ce moment que s'exacerbent les irrégularités respiratoires. Singer, analysant les résultats obtenus par lui sur une importante série de malades, observe : une injection intraveineuse de $0^{gr},48$ d'aminophylline arrête subitement le Cheyne-Stokes ou rend la respiration beaucoup plus ample, et fait disparaître les troubles fonctionnels associés. La durée de cette action varie de huit à trente-six heures. La répétition des injections diminue l'efficacité de la drogue. Si, après un arrêt, on reprend les injections, l'action salutaire du début reparaît, mais s'atténue ensuite plus rapidement. En élevant la dose, l'action est plus intense, mais on ne peut dépasser $0^{gr},60$ (contractions). L'association : aminophylline-salyrgan et strophan-

tus (à doses croissantes de 1 milligramme chaque jour) introduite par voie veineuse supprimerait le Cheyne-Stokes en quatre ou cinq jours dans tous les cas.

La valeur de ces résultats cliniques considérés dans leur ensemble est soulignée par leur nombre.

Personnellement, depuis un an, nous avons régulièrement suivi 30 malades chez lesquels l'aminophylline nous semblait indiquée.

Nous n'avons pas eu recours à la voie intraveineuse. D'autre part, contrairement à certains auteurs précités, nous n'avons jamais prescrit l'aminophylline isolée, mais l'avons toujours associée, de différentes façons d'ailleurs, aux toni-cardiaques, aux diurétiques, aux sédatifs (antispasmodiques ou opiacés). De ce fait, la relation détaillée des observations de ces 30 malades nous paraît sans intérêt, car les résultats qui peuvent se dégager de nos observations n'ont pas la valeur probante quasi expérimentale de certaines publications étrangères. C'est plutôt une impression d'ensemble que nous désirons rapporter ici.

2 thromboses coronariennes récentes (l'une de douze heures, l'autre de quarante-huit heures) n'ont pas paru influencées par l'ingestion quotidienne de $0^{gr},80$ d'aminophylline. La première, très grave, se termina par la mort le quatrième jour ; la seconde évolua progressivement vers la guérison, mais avec accès douloureux répétés.

Chez 3 autres malades porteurs d'un infarctus myocardique antérieur, cette médication régulièrement suivie a paru coïncider avec une amélioration notable et persistante de leur état. Aucune reprise douloureuse n'a été notée, et ils jouissent d'une activité réduite mais acceptable.

Sur 6 angineux, avec ou sans hypertension, mais non insuffisants cardiaques, nous notons la disparition complète des douleurs dans 2 cas, une amélioration franche dans 2 autres cas, et une amélioration légère également dans 2 cas. L'un de ces malades, quoique très soulagé, est mort subitement après deux mois de traitement.

Par contre, 2 autres sujets, relativement jeunes (cinquante-deux et cinquante-neuf ans), présentant des douleurs précordiales d'efforts typiques, intenses, les clouant sur place, se répétant fréquemment, n'ont présenté aucune amélioration. Toutes les autres thérapeutiques instituées ont subi d'ailleurs un échec comparable. Chez ces 2 sujets, la tension artérielle n'était pas élevée, et l'image radiologique sensiblement normale. L'un d'eux avait un clangor aortique et des complexes de bas voltage avec inversion de T_1 et de T_2, l'autre une auscultation et un E. C. G. normaux.

11 sujets sans angor mais âgés ou petits insuffisants cardiaques, porteurs d'un système artériel altéré (aorto-myocardite sénile avec déroulement et élargissement aortique ou altérations électro-cardiographiques), accusent une amélioration sensible, leur permettant une activité appréciable, quoique réduite.

Enfin, 6 sujets insuffisants cardiaques avec gros œdèmes (3 mitraux, 2 hypertendus, 1 myocardie), supportant mal ou ne réagissant plus à la théobromine, ont vu, sous l'influence de l'aminophylline, leur diurèse reprendre ou augmenter.

Chez tous ces sujets, nous avons quelquefois atteint la dose de $0^{gr},80$ *pro die*. Plus généralement, nous n'avons pas dépassé 30 à 40 centigrammes, soit un jour sur deux, soit deux, trois ou quatre jours de suite chaque semaine, en alternant avec les autres médications usuelles. Nous n'avons observé aucun accident. Toutefois, aux doses supérieures à 50 centigrammes, peuvent apparaître de la céphalée, de l'insomnie, de l'agitation ou des gastralgies à type de brûlures.

Commentaires.

Les faits expérimentaux que nous avons relatés sont, dans leur ensemble, concordants et impressionnants. Leur transposition intégrale sur le cœur humain ne peut cependant être absolue. Certaines conditions expérimentales diffèrent trop de l'état physiologique pour autoriser une telle assimilation. Une série de facteurs anatomo-histologiques, pathologiques, réflexes ou même individuels interdisent une comparaison littérale de ce qui se passe dans le cœur d'un animal jeune et sain, et dans le cœur d'un homme déjà âgé et malade. Ainsi s'explique, sans doute, la variabilité relative des observations cliniques. De l'ensemble des faits expérimentaux, des résultats cliniques et des observations personnelles que nous avons rapportés, les indications suivantes nous

paraissent se dégager et s'appliquer à la pratique cardio-vasculaire.

Les indications essentielles de l'aminophylline découlent de ses propriétés vaso-dilatatrices, en général, et coronariennes en particulier. Toutes les coronarites douloureuses ou non, toutes les thromboses coronariennes, récentes ou anciennes, avérées ou menaçantes, sont justiciables d'un traitement aminophyllique, qu'il y ait ou non insuffisance cardiaque ou hypertension associée. Celui-ci sera précoce et énergique, puis régulièrement et longtemps poursuivi.

L'action diurétique de l'aminophylline, sans être franchement supérieure à celle des dérivés xanthiques courants, n'est pas négligeable.

Plus accessoirement, l'aminophylline est indiquée dans les insuffisances cardiaques, les dyspnées paroxystiques, et plus généralement toutes les fois qu'il est utile d'obtenir une vaso-dilatation viscérale.

Bibliographie.

ASKANAZY (S.), Kliuisches uber Diuretin (*Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, LVI, 209, 1895).

BANNICK (E.-G.) et KEITH (N.-M.), The Treatment of Nephritis and Nephrosis with œdeua (*J. A. M. A.*, XCII, 1944-1952, 22 décembre 1928).

BREUER (R.), Zur Therapie und Pathogenese der Stenokardie und verwandte zustande (*Munchen Med. Wochensch.*, XLIX, 1604, 1902).

DESSAUER (P.), Euphyllin, ein neues Diureticum (*Therap. Monatsh*, XXII, 401-407, 1908).

FACQUET (J.), Sur un cas de dyspnée de Cheyne-Stokes intense et prolongée (Comm. à la Société de thérapeutique, séance du 14 avril 1937, in *Bull. de la Société de thérapeutique*, n° 5, 1937).

FALTISCHEK (Fritz), Traitement du Cheyne-Stokes avec théophylline oxyamine (Deriphylline). Travaux de la 1re clinique médicale de l'Université de Wien (professeur Eppinger) (*Therapie der Gegenwart*, LXXVI, 44-45, 1935).

FISCHER (I.), GUGGENHEIMER (H.) et MULLER (E.-I.), Ueber die Beeinflussung von Korouardurchbeutung und Hertz-tonus, durch Theophylline präparate und Shophanthin nach uutersuchungen am Starliugschen Hertz präparat (*Deutsche Med. Wochensch.*, LIV, 1584, 1928).

FLAUN et RŒSLER, *Klin. W.*, p. 1489, 1933.

FOWLER (W.-M.), HUREWITZ (H.-M.) et SMITH (Fred-M.), Effect of theophylline ethyline diamine on Experimentally induced Cardiac infarction in the dog (*Arch. of. Int. Med.*, LVI, 1242, 1935).

FRIEDMANN (B.), RESNIK (H.), CALHOUM (J.-A.) et HARRISSON (F.-R.), Effets of diuretics on the Output of patients with congestive Heart Failure (*Arch. of Int. Med.*, LVI, 341, 1935).

GILBERT (N.-C.) et FENN (G.-K.), The effects of the Purine Base Diuretics ou the Corouary Flow (*Arch. of Int. Med.*, XLIV, 118 (July).

GILBERT (N.-C.) et KERR (J.-A.), Clinical results in treatment of augine pectoris with the Purine Base Diuretic (*J. A. M. A.*, XCII, 201, janvier 1929).

GUGGENHEIMER (H.), Ueber die Wirkungweise des Euphyllins bei Kardiovasculârem Cheyne-Stokes und Atshma Cardiale (*Ztschr. f. Kreislauforsch.*, XXV, 98, 1933).

GUGGENHEIMER (H.), Euphyllin used intraveinously as Cardiac Remedy (*Therap. Halbmonatsh.*, XXXV, 566-572, 15 septembre 1921).

GUGGENHEIMER (H.), *D. M. W.*, S. 1007, 1923.

GUGGENHEIMER (H.) et SASSA (K.), Ueber die Beeinflussung des Coronar-Kreislauf durch purindcrivate (*Klin. Wochensch*, II, 1451, 1923).

HEATHCOTE (R.-S.-A.), The action of Caffeine, Theobromine and Theophylline on the Mammalian and Batracian Heart (*J. Pharmacol.* et *Exper. Therap.*, XVI, 327, 1920).

HEDBOM, *Scandinav. Arch. f. Physiol.*, IX, 1, 1899.

HEDBOM, Cited in Therapeutic claims for Theobromine and Theophylliue préparations (*J. A. M. A.*, XCIV, 1306, 26 avril 1930).

HEIM DE BALSAC (R.), Remarques sur l'action de la diméthylxanthine éthylène-diamine (aminophylline) à propos de quelques observations cliniques (Communic. à la Soc. de médecine de Paris, séance du 12 mars 1937, in *Bull. et Mém. de la Société de médecine*, CXLI, 5, 214, 1937).

LŒB (O.), Ueber die Beeinflussung des Koronar Kreislaufs durch einifc gifte (*Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.*, LI, 64, 1904).

LURMANN et LAUER, *Ther. der. Gegeinw*, 1533, n° 6.

MARTINETTI (R.), Ueber den einfluss des Euphylline auf dem Experimentellen Eutzuglungs Hochdruck ; Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft fur Kreislaufforschung, VII Taguug (*Bad Kessingen*, 16-17 avril 1934, 1 vol. Steinkopff, Dresden und Leipzig).

MARWIN (H.-M.), The value of the Xanthine Diuretics iu Congestive Heart Failure (*J. A. M. A.*, LXXXVII, 2043, 18 décembre 1926).

MEYER (Paul), Untersuchen über des Kolloidosmotischen Druck des Blutes III Die Euphyllin diurese (*Ztsch. f. Klin. Med.*, CVI, 687, 1931).

MUSSER (J.-H.), Theophylline Ethylene Diamine in Heart Disease associated with Pain (*J. A. M. A*, XCI, 1242, 27 octobre 1928).

ROMBERG (E.), Ueber Augina pectoris (*Munch. Med. Woch.*, LXXVI, 19, 797, 1929).

ROMER (C.) et MEYER (H.-A.), Theophyllin als Diuretikum (*Deutsch. Med. Woch.*, LIX, 27, 1391, 1933).

SAILLANT (M.), Les aortites chrouiques (*Gazette des hôpitaux*, CIX, 90, 11 novembre 1936, p. 1546-1547).

SCHMITZ (Henry), Studies on the action of Diuretics; I. The effect of Euphyllin et Salyrgan upon glomerular filtration and tubular reabsorption (*Journal of Clinical Investigation*, XI, 2, 1075-1097, 1932).

SINGER (Richard), Sur l'aetion de l'euphylline sur

les troubles respiratoires d'origine centrale (*Wien. Klin. Woch.*, XL, 30, p. 972-73, 1927).

SINGER, *Wien. Klin. Woch.*, n° 7, 1932.

SMITH (G.-M.), The Diet and Theophyllin in the Treatment of Cardiac Failure (*J. A. M. A.*, XCI, 1274, 27 octobre 1928.

SMITH (F.-M.) et MILLER (G.-H.), A Study of the Action of Theophyllin et Theobromine on the Coronary Circulation in the Intact Heart (*Am. J. Physiol.*, LXXXV, 407, 1928).

SMITH (F.-M.), MILLER (G.-H.) et GRABER (V.-C.), The Study of the Action of Suphyllin in Cardiac Failure associated with Arteriosclerose (*Tr. Sect. Pharmacol. and Therap. A. M. A.*, p. 117, 1926).

SMITH (F.-M.), MILLER (G.-H.) et GRABER (V.-P.), The effects of Caffeine sodiobenzoate, Theobromine sodosalicylate, Theophylline and Euphylline on the Coronary Flow and Cardiac Action of the Rabbit (*J. Clin. Investigation*, II, 157, 1925).

SMITH (F.-M.), RATHE (H.-W.) et PAUL (W.-D.), Observations on the Clinical Course of Coronary Artery Disease (*J. A. M. A.*, CV, 2, July).

SMITH (F.-M.), RATHE (H.-W.) et PAUL (W.-D.), La théophylline dans le traitement des affections des artères coronaires (*Arch. of. Int. Med.*, LVI, 1250. 1935).

SOLLMANN (T.), *A Manual of Pharmacology*, p. 461-7, 1926).

SOULIÉ (P.), La conception actuelle de la circulation coronarienne (*La Semaine des hôpitaux de Paris*, p. 226-237, 15 avril 1936).

STOLAND et GINSBERG, *J. Pharmacol. and Experim. Therap.*, XLIX, 345, 1933.

STOLAND (O.-D.), GINSBERG (A.-M.), LOY (D.-L.) et HIEBERT (P.-E.), Studies on Coronary Circulation; IV. The diuration of the Coronary Dilator Action of Theophylline ethylene diamine (*Pharmacology and Experimental Therap.*, LI, 387-397, 1934).

VOGL (A.), Erfährungen ubrer Euphyllin bei Cheyne-Stokes und anderen Formen Zentraler Atemtörungen (*Med. Klin.*, XXVIII, 9, 2932).

VOGL (A.), Ueber den Mechanismus und die Behandlung der Zentralen Dyspnæ (*Wiener Klin. Woch.*, XLIII, 6, 188, 1930).

VOGL (A.), *Klin. W.*, 1930, S. 716.

VOGL (A.), *Wien. Kl. Woch.*, p. 105, 1927.

DÉPISTAGE DES ANOMALIES CHEZ LES ENFANTS ET PRÉVENTION CRIMINELLE

PAR

Leonidio RIBEIRO
Professeur de la Faculté Flum de médecine
et Directeur du Laboratoire de biologie infantile du Tribunal d'enfants de Rio-de-Janeiro.

La méthode vraiment scientifique pour réaliser une campagne contre le crime doit reposer sur la création de centres cliniques destinés à faire l'examen systématique des enfants de façon à pouvoir dépister précocement leurs maladies physiques et mentales, aussi bien que les anomalies capables de constituer une vraie tendance ou prédisposition aux réactions antisociales, suivant les idées anciennes de l'École anthropologique lombrosienne, renouvelées par le professeur DiTullio, de Rome, avec ce qu'il a appelé la « constitution criminelle ».

Il faut, pour y arriver, une organisation complète, à la fois médicale et psycho-pédagogique, destinée à étudier d'une manière intégrale la personnalité de chaque enfant.

Ces centres de recherches biologiques sur l'enfance et l'adolescence doivent être dotés de tous les moyens indispensables, tant en matériel qu'en personnel, pour étudier, aussi complètement que l'état de la science le permet, un mineur délinquant ou abandonné avant son jugement par la justice.

De cette façon on pourrait également réunir des données scientifiques sur les causes biologiques et sociales de la délinquence chez les enfants dans chaque pays, afin de permettre une confrontation des différents résultats obtenus, seul moyen d'organiser des statistiques authentiques et basées sur des dossiers individuels rigoureusement établis.

Après avoir étudié en Europe, en 1935, les dispensaires et les centres médico-pédagogiques de l'enfance, surtout en France, Belgique et Italie, j'ai pu installer à Rio-de-Janeiro un Laboratoire de Biologie Infantile, inauguré en 1936 sous les auspices du juge pour enfants, M. Burle de Figueiredo. Ce service fonctionne comme institution auxiliaire de la justice, destinée à établir un bilan de l'état de santé de chaque mineur avant son

placement dans des institutions de rééducation.

C'est une vraie clinique spécialisée dans le diagnostic des maladies générales de l'enfance, comprenant les installations nécessaires pour une observation rigoureusement scientifique et complète dans tous les cas.

Il y a d'abord la section d'identification obligatoire, avec les services de photographie, dactyloscopie et archives. Viennent ensuite les salles d'examen biométrique, médecine générale, pédiatrie, oto-rhino-laryngologie, stomatologie, neurologie, psychiatrie, gynécologie, psychologie et psychotechnique. Nous disposons, pour ces examens, d'une équipe de dix médecins assistants. Les recherches cliniques des laboratoires sont systématiques ainsi que les réactions de Mantoux et Pirquet. L'examen du liquide céphalo-rachidien est fait, en moyenne, dans 50 p. 100 des cas. Deux professeurs sont chargés d'appliquer les différents tests psychologiques, en donnant des conseils sur les carrières que doivent choisir les enfants, après les épreuves nécessaires. Nous avons aussi des assistantes sociales chargées d'établir une enquête minutieuse sur la vie familiale des mineurs en étude, afin de bien connaître leurs tendances habituelles et le milieu dans lequel ils ont vécu, ainsi que les conditions sociales de vie de leurs parents. On cherche à obtenir aussi des renseignements sur leurs antécédents héréditaires, ce qui est d'ailleurs très difficile dans la grande majorité des cas. Chaque assistant fait un résumé du résultat de ses recherches sur des fiches spéciales standardisées et numérotées, dont il garde une copie dans son dossier ; il les envoie à la direction, où elles sont étudiées, confrontées et réunies dans un dossier général, après que les conclusions biologiques, médicales, anthropologiques et psycho-pédagogiques de chaque enfant ont été fixées.

Des réunions de tous les assistants ont lieu en présence du directeur et sont présidées par le juge, toutes les fois qu'il y a des cas difficiles à étudier et à solutionner.

Le résumé de la conclusion, les conseils, le plan du traitement et le bulletin d'identité sont envoyés au juge des enfants, accompagnés d'un rapport médico-légal minutieux, surtout dans les cas les plus graves ou difficiles.

A côté de cette charge de centre de triage clinique, dont le matériel ira bientôt constituer une documentation scientifique de la plus haute importance sociale, le laboratoire dispose d'une salle de conférences et d'une bibliothèque, et a organisé un cours de service social fréquenté par une cinquantaine d'élèves, dont vingt-cinq ont passé les examens, après avoir réalisé des travaux pratiques suivis de rapports écrits.

Tous les services du laboratoire fonctionnent dans un ancien bâtiment indépendant, situé à côté d'un internat où les enfants sont logés provisoirement, le temps nécessaire aux examens, c'est-à-dire pendant huit à dix jours en moyenne, sauf quelques cas spéciaux qui exigent une quinzaine et parfois un mois pour être examinés.

Les fiches qui constituent le dossier complet de chaque enfant sont classées dans l'archive centrale. Après six mois de fonctionnement régulier, à peu près trois cents mineurs, dont cent soixante-quatorze abandonnés et vingt-six délinquants, ont été examinés et reçus. Les résultats de l'examen des premiers deux cents enfants qui ont subi tous les examens ont été vraiment douloureux et surprenants, car il n'y avait pas un seul enfant en état de parfaite santé. Chacun d'eux présentait au moins deux maladies générales graves, comme syphilis, tuberculose latente, affections de la gorge et de la bouche, verminose, en exceptant les anormaux, débiles intellectuels ou arriérés. La statistique a été la suivante :

1° Maladies de la gorge, 79 p. 100 ;
2° Verminoses, 65 p. 100 ;
3° Maladies de la bouche, 46 p. 100 ;
4° Tuberculose latente, 42 p. 100 ;
5° Maladies du nez, 37 p. 100 ;
6° Maladies des oreilles, 22 p. 100 ;
7° Débilité mentale, 19 p. 100 ;
8° Syphilis, 17 p. 100.

Les cas de syphilis ont été diagnostiqués par la réaction de Wassermann dans le sang, qui a été faite systématiquement. On a examiné le liquide céphalo-rachidien après ponction et pratiqué la réaction de Wassermann dans 74 cas, dont 8 ont été positifs. Il faut remarquer que chez 3 de ces enfants la réaction était négative dans le sang, ce qui démontre les avantages de toujours compléter le diagnostic

clinique par l'examen du liquide céphalo-rachidien.

Vervaeck, dans son rapport au Congrès des aliénistes de France, réuni à Bruxelles en 1935, a insisté sur les avantages qu'il y a à faire suivre le diagnostic par le traitement, car une enquête de Glueck, en Amérique du Nord, portant sur l'avenir de 1000 jeunes délinquants examinés à la Judge Baker Foundation, de 1917 à 1922, montre qu'ils récidivèrent dans la proportion de 88,2 p. 100. On a pu vérifier que plus de la moitié des recommandations faites par la clinique ne furent pas exécutées. Il n'y eut que 195 enfants pour lesquels toutes les prescriptions suggérées furent appliquées.

Le criminaliste belge a ajouté : « L'évolution du plus grand service médico-psychologique pour enfants délinquants comporte une leçon. Il ne suffit pas d'un bon service de diagnostic; il faut que les rouages d'exécution soient en état d'appliquer les mesures prononcées ; il faut que la clinique psychologique ne se confine pas dans son rôle de dépistage, mais collabore au traitement des mineurs. »

Au Brésil, malheureusement, le même fait s'est reproduit. Les institutions qui reçoivent les mineurs abandonnés et délinquants ne sont pas encore en mesure de mettre en pratique le traitement ou les conseils pédagogiques et suggestions professionnelles indiqués par le laboratoire.

Voilà pourquoi tout récemment nous avons aussi inauguré un service de traitement, appliqué par nos assistants dans une sorte de dispensaire, non seulement pour fournir des médicaments et faire des injections et pansements, mais aussi pour pouvoir suivre de plus près l'évolution physique et mentale de ces enfants.

En partant du Brésil, il y a deux mois, j'ai laissé, prête a être inaugurée, une petitec lasse spéciale de démonstration pour vingt enfants, dirigée par un psychiatre spécialisé dans la psychologie infantile, aidé par deux pédagogues, et destinée aux enfants anormaux et arriérés. Après avoir fait le diagnostic de leur état de santé psychique et mentale, et leur sériation en groupes homogènes, nous avons l'intention de faire le traitement dans le laboratoire, en même temps que l'enseignement spécial et individuel, en accompagnant les résultats obtenus au point de vue médico-pédagogique.

Le Laboratoire de Biologie Infantile de Rio-de-Janeiro s'est inspiré du Centre Médico-Pédagogique d'Observation de Rome, dont j'ai assisté à l'inauguration dans les derniers jours de l'année 1934. Les résultats des premiers travaux réalisés ont été présentés au premier Congrès italien d'anthropologie criminelle, qui eut lieu à Rome, au mois de mai 1936, par M. Sileno Fabri, président de l'« Œuvre Nationale pour la Maternité et l'Enfance ».

L'examen de 200 mineurs a décelé 10 cas de tuberculose pulmonaire, 10 de troubles endocriniens, 15 de syphilis et 25 d'anomalies psychiques.

Ces deux résultats semblables au Brésil et en Italie démontrent l'importance du problème de l'étude des causes biologiques de la délinquence infantile et la fonction chaque jour plus décisive du médecin dans la campagne pour la prévention criminelle.

Je dirai pour ma part que les aspects médicaux de la question de la criminalité juvénile ont besoin d'être considérés avec plus d'attention par les juges. En Italie et au Portugal, j'ai même pu assister à des séances du tribunal des enfants où siègent aussi des médecins choisis parmi les spécialistes en psychiatrie infantile et anthropologie. Au Brésil, aussi, on considère en ce moment le problème sous ce point de vue, et on étudie à la Chambre une nouvelle loi créant un tribunal pour enfants dont feront partie un médecin et une femme, tous les deux spécialisés.

Voilà ce qu'on a de mieux à réaliser, à mon avis, pour réprimer et prévenir la criminalité juvénile aussi bien que de l'adulte, en répondant aux principes plus modernes de la médecine et de la pédagogie. D'après les observations de tous les spécialistes qui ont étudié le problème de l'enfance anormale et délinquante, aussi bien que de notre expérience personnelle, il résulte qu'il faut insister partout sur la nécessité d'une collaboration de plus en plus étroite entre le juge et le pédagogue avec le médecin, pour réaliser une œuvre de la plus haute importance sociale telle que la prophylaxie précoce des maladies physiques et mentales, et surtout la prévention criminelle.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Les troubles endocriniens dans le diabète sucré.

Dans le diabète, les troubles musculaires sont secondaires aux altérations hépatiques et endocriniennes

Le rôle du foie dans le métabolisme glucidique est capital : le foie est l'organe producteur de glucose et détermine la glycémie en obéissant aux excitations de la balance endocrinienne. Les glandes endocrines sécrètent, en effet, des hormones entre lesquelles doit exister un certain équilibre. La sécrétion pancréatique maintient la glycémie, empêche son ascension, règle la teneur en glycogène, influence de manière essentielle la production et la destruction du glucose.

La sécrétion insulinienne n'est pas sous la dépendance nécessaire du système nerveux central, elle se modifie en effet immédiatement suivant les variations de la glycémie. L'antéhypophyse évite l'hypoglycémie et la chûte du glycogène durant le jeûne, elle diminue l'action des agents hypoglycémiants, et aucun diabète ne peut être net sans la présence de l'antéhypophyse. Un excès de sécrétion antéhypophysaire aggrave le diabète et produit un état diabétique même en l'absence de thyroïde, de surrénale ou d'hypophyse ; cet excès de sécrétion augmente la résistance à l'insuline, même s'il n'y a plus de pancréas, et diminue la sécrétion du pancréas. La surrénale a des actions multiples. La sécrétion adrénalinienne fonctionne comme sécrétion antagoniste de la sécrétion insulinienne. Le défaut de corticale provoque une hypoglycémie avec diminution des réserves de glycogène et de la resynthèse de celui-ci. La cortine atténue le diabète pancréatique, corrige le trouble glycémique et glycogénétique, et n'est pas diabétogène. Son rôle diabétogène que semb'eraient prouver les cas de surrénalome avec diabète n'est pas démontré. La thyroïde favorise la décomposition du glycogène et diminue sa formation. Les hormones génitales agissent sur le diabète en modifiant les sécrétions du foie, de l'hypophyse et de la surrénale. Le diabète résulte donc, probablement, d'une rupture d'équilibre entre les sécrétions du pancréas d'une part et de la thyroïde, de l'hypophyse antérieure, de la surrénale d'autre part. Le rôle de l'hypophyse paraît constant (B.-A. HOUSSAY, *Bol. Acad. Nac. Med. Buenos-Aires*, avril 1937, p. 56).

M. DÉROT.

La pyélographie orthostatique, moyen de diagnostic du rein mobile.

Pour DARCY VILLELA ITIBÉRÉ (*Rev. da Assoc. Paulista de Med.*, X-1-7, janvier 1937), toute radiographie rénale exécutée après opacification préalable doit être faite en position verticale et horizontale. En cas d'opacification par pyélographie, exécuter d'abord la radiographie en décubitus puis, en évitant que le bassinet ne se vide, faire un cliché en position verticale. Le déplacement du rein sur les clichés successifs affirme de manière irréfutable sa mobilité.

M. DÉROT.

L'histologie de la thyroïde dans ses rapports avec la maladie de Basedow.

R.-P. DUNI (*La Prensa medica argentina*, 24-28-1404, 14 juillet 1937, et 24-29-1437, 21 juillet 1937) a étudié 30 cas de goîtres dont 13 goîtres diffus avec symptômes basedowiens, 4 goîtres nodulaires toxiques et 13 goîtres nodulaires sans symptômes basedowiens. Parmi les premiers, cinq présentaient comme lésions histologiques dominantes des macrovésicules proliférantes, deux présentaient des amas cellulaires, indice soit d'une régression, soit d'un début de prolifération, un cas présentait des microvésicules, les cinq derniers étaient des cas de goîtres macrovésiculaires non proliférants.

Les goîtres nodulaires toxiques présentaient une réaction macrovésiculaire non proliférante avec épithélium plan ou endothélisé.

Enfin, parmi les goîtres sans symptômes basedowiens, sept cas présentaient des macrovésicules proliférantes, deux cas des macrovésicules non proliférantes et les quatre derniers des microvésicules.

Il semble donc que la présence dans les goîtres nodulaires atoxiques de macrovésicules proliférantes ne soit pas rare et il est difficile d'établir un parallélisme entre l'histologie et la clinique.

M. DÉROT.

Considérations sur la détermination du CO^2 sanguin, du chlore érythroplasmatique et du pH sanguin.

M. BERND (*Arqu. Rio Grandenses de Med.*, 16-4-145, avril 1937) pense que le dosage du CO^2 sanguin (improprement appelé selon lui dosage de la réserve alcaline) est un témoin insuffisant pour apprécier l'équilibre acido-basique.

Le rapport chloré-érythroplasmatique ne renseigne pas sur le caractère fixe ou gazeux de l'acidose ou de l'alcalose. Le dosage de la calcémie n'est pas plus précis et il est vraisemblable que la formule de Rona et Takahashi est erronée. Le *p*H ne donne des résultats que dans les cas décompensés. Seul le dosage du CO^2 alvéolaire peut renseigner sur l'état fixe ou gazeux de l'alcalose ou de l'acidose.

M. DÉROT.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LA THÉRAPEUTIQUE EN 1937

PAR MM.

P. HARVIER et Marcel PERRAULT

Il nous avait paru, cette année, particulièrement désirable de consacrer un long développement à **l'état présent de la chimiothérapie des affections bactériennes par les produits sulfamidés, azoïques ou non azoïques.** Le « tour d'horizon » que, pour employer un vocable à la mode, nous avons été amené à faire ne nous permet pas d'inclure cette étude dans cette revue, où la place nous est limitée.

L'intérêt qui s'attache à cette question est par ailleurs si grand et si actuel que nous lui consacrerons, dans le prochain numéro, une publication autonome.

On trouvera donc ici seulement, selon notre accoutumé, non pas une complète et fastidieuse énumération des travaux consacrés à la thérapeutique au cours de l'année révolue, mais le succinct et critique exposé de quelques thérapeutiques nouvelles ou renouvelées, qui se recommandent, par ailleurs, par leur excellence réelle ou proclamée, ou par les espoirs qu'elles suscitent, par leur originalité, par les vues de pathologie générale qu'elles suggèrent ou qui les justifient.

I. — Les injections intraveineuses lentes et continues d'adrénaline.

Le rôle hormonal de l'adrénaline n'est plus contesté par personne, de même que n'est pas contestée l'existence d'une adrénalinémie normale et nécessaire, dont les variations, en plus comme en moins, ne vont pas sans causer à l'organisme de graves préjudices, surtout si ces variations sont soudaines et brutales.

Nous n'avons pas à rappeler ici les propriétés pharmacodynamiques bien connues de l'adrénaline. Évoquons seulement son action vasculaire, váso-constrictrice générale et hypertensive ; son action sympathomimétique (on sait que, suivant la conception de Dale, l'adrénaline serait le médiateur chimique des fibres orthosympathiques) ; son action antitoxique, préservant l'organisme contre les effets du choc et la libération histaminique, qui en est le substratum chimique, sinon exclusif, au moins fondamental.

L'adrénaline est habituellement administrée *per os* (son activité étant faible par cette voie, même si on a la précaution de solliciter l'absorption par la muqueuse linguale pour éviter l'effet destructeur des sucs digestifs) ou par voie sous-cutanée. La voie veineuse est rarement utilisée, son indication classique étant la crise nitritoïde sévère où Milian recommande d'injecter une « rinçure » de seringue de la solution au millième. Il y a quelques années, Labbé et Boulin ont recommandé l'injection de sérum adrénaliné intraveineuse dans le traitement du collapsus diabétique.

Récemment, Clovis Vincent, Guillaumat et J. Le Beau (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. hôp. de Paris*, séance du 9 juillet 1937, p. 1148) ont préconisé les injections intraveineuses d'adrénaline dans le traitement du collapsus vasculaire qui suit l'ablation des tumeurs comprimant le troisième ventricule. Il s'agit là, évidemment, de cas spéciaux. Mais leur intérêt provient précisément du fait qu'ils ont toute la valeur de faits expérimentaux, et même plus, puisqu'ils ont été notés chez l'homme lui-même.

Le collapsus vasculaire est ici particulièrement sévère : « Il s'agit d'une chute de la tension artérielle ; la maxima devient très vite imprenable par la méthode auscultatoire, la différentielle s'effondre en même temps. Par la méthode oscillatoire, on arrive parfois à déceler de toutes petites oscillations à 3 ou 4 par exemple. La palpation des artères ne décèle plus de pouls, même lorsqu'on les a dénudées. Le collapsus artériel s'accompagne d'un collapsus veineux : si on veut pratiquer une transfusion, on ne trouve pas la veine ; il faut la dénuder et, lorsqu'on l'a dénudée, à l'incision, il ne s'écoule pas de sang. Enfin, ces phénomènes s'accompagnent d'un refroidissement général.

« Fait important, on peut observer ces accidents de collapsus vasculaire chez des sujets qui sont par ailleurs en bon état, c'est-à-dire qui n'ont pas d'hyperthermie, pas de polypnée et surtout dont la conscience est très bien conservée. »

La transfusion sanguine, même massive, n'a aucun effet, ou seulement palliatif et transitoire. Les injections sous-cutanées d'adrénaline sont inefficaces. Or, les injections intraveineuses d'adrénaline à petites doses (1/16 de milligramme) souvent répétées, au besoin toutes les heures ou plus, rétablissent la situation. On aura ainsi injecté, dans les vingt-quatre heures, un milligramme à un milligramme et demi d'adrénaline.

***

Il s'agit donc là d'une thérapeutique particulièrement puissante et qu'il ne faut pas hésiter à

mettre en œuvre dans les cas de collapsus sévère d'origine infectieuse ou toxique. Cependant, certains redouteront les effets toxiques de l'adrénaline (pâleur, malaise, tachycardie) et d'autres objecteront que dans de nombreux cas, alors que la permanence de la cause toxique est avérée, l'administration de l'adrénaline sera, avec cette technique, trop discontinue.

Pour remédier à ces inconvénients, J. Sallé (*Thèse de Paris*, 1937 ; *La Science médicale pratique*, juillet 1937, p. 152) propose l'injection intraveineuse lente et continue, pratiquée d'ailleurs à l'étranger mais peu connue en France, dont il a repris l'étude sur les conseils et sous la direction de ses maîtres, A. Baudouin et H. Bénard.

La rapidité d'injection endoveineuse intervient dans la production des phénomènes de choc, plus peut-être encore que la nature du produit injecté. C'est le mérite des auteurs américains, Hirschfeld, Hyman et Wanger, d'avoir bien établi ces faits sur le plan expérimental. Systématiquement, ils ont observé les effets de l'introduction brutale dans les veines de sérum chloruré de titre variable, de solutions hypertoniques de différents sels ou de médicaments usuels. Tantôt la mort de l'animal survint, tantôt seulement un choc intense avec chute de la pression artérielle. Dans ce cas, après rétablissement spontané, l'animal reçut ultérieurement, en injection lente, une forte quantité de la même substance et n'en ressentit aucun dommage, mais une nouvelle injection brutale redonna la même hypotension. D'où la notion du « choc de vitesse » (*speed shock*).

Pour effectuer l'injection continue lente intraveineuse, l'auteur a utilisé un appareil, dérivé du transfuseur d'Henry et Jouvelet, qui lui permet une exacte mesure du débit.

La durée des injections variera donc à volonté. A l'étranger, on a pu dans un cas (Franck-P. Strickles, cité par Hendon) aller jusqu'à vingt et un jours (!), les longues durées posant d'ailleurs des problèmes spéciaux, en particulier celui du maintien de la solution à une température avoisinant 37°. J. Sallet n'a pas, en ce qui concerne l'adrénaline, prolongé ces injections lentes au delà de quatre heures, ce temps lui ayant paru, « en général, très suffisant ».

On peut injecter tous les médicaments (sérums artificiels, salés ou sucrés, solutions diverses), les sérums thérapeutiques, le sang. Mais c'est surtout l'adrénaline qui représente jusqu'à maintenant l'indication de choix. Le goutte à goutte veineux a déjà été pratiqué, nous l'avons dit. Il a donné de remarquables résultats, mais il est difficilement réglable.

Avec sa technique, J. Sallet, tout en indiquant la nécessité de partir d'une faible dose, insiste sur l'intérêt d'arriver rapidement à la dose efficace optima qui lui paraît être autour de *un centième de milligramme par kilo-heure*.

Voici les résultats et les indications de l'auteur : *Traitement des états de choc, chez des opérés ou des accouchées* « dans un état extrêmement grave », 9 sujets traités et 6 guérisons, indication majeure de la méthode ; *traitement des collapsus cardio-vasculaires médicaux*, au cours du coma diabétique, ou des infections, bons résultats ; exclure l'hypotension permanente idiopathique ; *traitement des hémorragies et des anémies*, indication encore à l'étude.

Les inconvénients de la méthode sont légers, si elle est appliquée avec prudence et discrétion : céphalée, alternatives de rougeur et de pâleur de la face, picotement cutané, palpitations, angoisse rétrosternale. Divers auteurs étrangers ont noté de beaucoup plus graves accidents, dont quelques cas de morts, mais consécutifs à des injections de plusieurs jours.

Il ne faut donc pas appliquer la méthode sans discernement et la réserver, comme le propose Sallet lui-même, aux seuls cas relevant d'une « urgence indiscutable ».

II. — Nouvelles applications de l'autohémothérapie.

Les applications de l'autohémothérapie étaient déjà passablement nombreuses et nombreux ses bienfaits, réels ou supposés, depuis la guérison des verrues jusqu'à celle de l'hémorragie cérébrale (pour certains de nos confrères italiens).

Abrami, J. Dalsace et R. Wallich (*Presse médicale*, 12 mai 1937, p. 713) signalent des applications nouvelles (et un peu inattendues) de l'autohémothérapie au cours de la vie génitale de la femme.

L'un des auteurs eut la bonne fortune d'observer, il y a une quinzaine d'années, une femme qui, traitée par l'autohémothérapie pour furonculose, devint enceinte dès la troisième injection de son propre sang, alors que jusque-là, bien que normalement constituée, elle avait recherché en vain une grossesse.

Il ne s'agissait pas d'une coïncidence. Dans d'autres cas où des femmes jeunes, bien réglées, ayant toujours désiré en vain avoir des enfants, furent traitées par l'autohémothérapie pour de la furonculose, de l'urticaire ou des migraines, elles devinrent enceintes dès la première période qui suivit l'institution de la cure par leur propre sang, en même temps qu'elles voyaient disparaître les troubles qui avaient provoqué l'institution de ce traitement.

Par la suite, il a été donné aux auteurs d'observer chez de nombreuses femmes, normales en apparence, la disparition d'une stérilité après une seule cure d'autohémothérapie. Dans certains cas, plusieurs grossesses ont été successivement menées à bien, à la suite d'une cure unique; dans d'autres, il a fallu répéter la cure d'autohémothérapie pour obtenir chaque nouvelle grossesse. Dans d'autres cas, enfin, il ne s'agissait pas de nullipares, mais de femmes qui avaient eu normalement un enfant et qui ne pouvaient en avoir ultérieurement qu'à la suite d'une cure d'autohémothérapie.

Dans certains cas où la méthode échoua, le sang du mari ne réussit pas mieux. Par contre, la diathermie associée, soit avant, soit après, fit merveille.

Il va de soi, disent les auteurs, qu'on examinera la femme au point de vue local, pour éliminer la lésion organique, et le procréateur, pour vérifier que son sperme contient bien des spermatozoïdes normaux.

La méthode a donné également d'excellents résultats dans le traitement des dysménorrhées des jeunes filles, plus rarement des métrorragies, des fibromes, assez souvent des troubles de la ménopause.

Mais ce qui demeure le plus frappant, c'est évidemment l'action sur la stérilité.

Les auteurs ont expérimenté « sur 13 juments de pur sang qui restaient stériles depuis plusieurs années, bien qu'elles fussent saillies périodiquement ». Chez 7 juments, ils obtinrent une fécondation suivie de grossesse menée à terme. Deux des réfractaires avaient d'ailleurs des lésions locales, vérifiées à l'autopsie. La dose de sang injectée était minime comparativement au poids de l'animal : 20 à 40 centimètres cubes. Une seule saillie, le jour de l'injection, suffisait à donner un heureux résultat.

Les auteurs constatent les faits sans pouvoir les expliquer, mais ceux-ci sont assez impressionnants pour qu'on adopte leurs conclusions : « Cette méthode, simple et inoffensive, souvent polyvalente dans ses résultats, est capable d'améliorer nombre de troubles en apparence très divers chez un même sujet, puisqu'elle se révèle capable d'agir aussi bien sur les hémorragies et les douleurs de la puberté et de la ménopause que de guérir une stérilité sans causes locales.

« Méthode d'un emploi facile et donnant souvent des résultats dépassant les espérances au cours de tout le cycle de la vie génitale de la femme, elle peut toujours être tentée sans inconvénient et mérite d'entrer dans la pratique courante de la médecine générale gynécologique. »

III. — L'autoglobulinothérapie, nouvelle méthode de désensibilisation.

Aubry, Thiodet et Ribère (*Presse médicale*, 29 mai 1937) ont étudié les modifications humorales qui surviennent dans les « états anaphylactoïdes », tels que l'urticaire, l'asthme des foins, certains eczémas ou migraines. Pour eux, la diathèse colloïdoclasique s'objective par un déséquilibre des protides sériques, spécialement par des variations du rapport sérine-globuline, qui subit les fluctuations suivantes : en dehors des crises, ce rapport s'élève ; au moment des crises, il s'abaisse ; à la fin de la crise, il remonte. Ces mêmes modifications de l'équilibre protidique se retrouvent dans l'anaphylaxie sérique.

La substance anaphylactogène ayant pour support la globuline (et non la sérine), les auteurs proposent une nouvelle méthode de désensibilisation : « l'autoglobulinothérapie ». On prépare une solution de globulines à partir du sérum du malade : celui-ci est dilué trente fois par l'eau distillée et soumis à un courant de CO^2. Les globulines sont alors précipitées, puis reprises, après centrifugation, par du sérum physiologique. Ces autoglobulines sont injectées dans le derme, à la dose de 2/10 à 3/10 de centimètre cube tous les jours, pendant un temps variable suivant les résultats (quinze jours en moyenne). Ces injections déterminent un choc analogue à celui de la vaccination anti-anaphylactique. Bien entendu, ce choc ne se produit qu'avec des globulines spécifiques, provenant du sérum du malade, et non avec celles qu'on extrait d'un sérum normal.

La désensibilisation serait prouvée, d'après ces auteurs par ce fait que les variations de l'équilibre protidique restent à peu près nulles, sous l'influence du réactogène.

IV. — Sur quelques perfectionnements de la thérapeutique du diabète sucré.

Nous avons, dans la revue de l'an dernier, consacré un chapitre spécial au traitement du diabète sucré grave, insulino-résistant, par l'irradiation de la région hypophysaire.

A nouveau, F. Rathery et P. Froment (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, séance du 11 juin 1937, p. 861), L. Langeron et R. Desplats (*Ibid.*, séance du 2 juillet 1937, p. 1050) rapportent d'excellents résultats de cette technique. Langeron et Desplats signalent de plus l'heureux effet parfois de l'*irradiation surrénale.*

F. Rathery et P. Froment (*Annales de médecine*, t. XLII, n° 2, juillet 1937, p. 169) reprennent la question des rapports du diabète et de

l'hypophyse et de la thérapeutique par radiothérapie hypophysaire. L'histoire de leur malade est bien instructive. Il s'agissait d'un sujet qui présentait une insulino-résistance presque totale et qui a pu être observé pendant dix mois consécutifs. Or cette insulino-résistance a disparu sous l'influence du traitement radiothérapique hypophysaire et s'est même transformée en insulinosensibilité avec phénomènes d'intolérance insulinique.

Il est à signaler d'ailleurs que, dans le cas de Rathery et Froment, la radiothérapie, avant de donner ses heureux effets, semble bien avoir déclenché une poussée d'acidose avec coma, comme si le début de l'irradiation avait excité la glande hypophyse (selon un processus d'ailleurs général en fait d'irradiation glandulaire) et déterminé l'hypersécrétion d'hormone diabétogène et peut-être des stimulines thyroïdienne et surrénale.

Il faut donc surveiller de très près les malades au cours du traitement radiothérapique, mais on n'a plus le droit d'en négliger la possibilité au cas d'insulino-résistance confirmée.

***

Par ailleurs, F. Rathery et P. Froment sont revenus (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, séance du 2 juillet 1937, p. 993) sur l'intérêt thérapeutique vis-à-vis du diabète sucré, de la cholécystectomie au cas de cholécystite lithiasique associée à l'état diabétique.

Dans le cas des auteurs, « un diabète ayant apparu chez une femme lithiasique de longue date fut grandement amélioré par la cholécystectomie », et, si le problème pathogénique demeure entier, si on ne peut, avec beaucoup d'auteurs dont Joslin, conseiller l'intervention chirurgicale précoce dans les cholécystites, dans le but d'empêcher la production de la pancréatite et éventuellement du diabète sucré, il semble bien, disent Rathery et Froment, que, chez tout diabétique présentant des accidents vésiculaires indubitables, il y a intérêt à intervenir chirurgicalement, avec les précautions d'usage, et à pratiquer selon les cas la cholécystectomie, la cholécystostomie ou la cholécystectomie associée à un drainage du cholédoque. N'envisageant ici que le seul syndrome diabétique, on peut en espérer une amélioration plus ou moins importante.

***

L'insulinothérapie, telle qu'elle est actuellement pratiquée le plus habituellement, soit en deux injections égales précédant immédiatement les deux principaux repas, n'offre pas à considérer que des avantages. Elle connaît des difficultés et en particulier, dans certains cas, on ne peut élever la dose au chiffre convenable sans voir survenir immédiatement des phénomènes dits d'hypoglycémie, ce qui n'empêche parfois la glycémie du malade de demeurer très élevée, au moins à certains moments du nychthémère.

On obtient parfois d'heureux résultats par des moyens simples : administration de l'hormone après et non avant le repas ; répartition en trois injections au lieu de deux. C'est ainsi que J. Caroli et Rambert (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, séance du 11 juin 1937, p. 844) rapportent une observation où, soupçonnant une « labilité particulière de la glycémie », ils ont pu, à la suite du repérage horaire de celle-ci, régler de façon adéquate le rythme des injections qu'ils ont faites toutes les six heures, équidistantes, soit, dans leur cas, 10 unités à 6 heures, 12 heures, 18 heures, et 5 unités à 24 heures, sans tenir compte de l'horaire des repas.

Il est remarquable que, dans ces conditions, les auteurs aient pu maintenir la glycémie en plateau aux environs de un gramme tout en donnant une large ration glucidique à leur sujet.

Il est bien évident qu'on ne saurait, à tous les diabétiques, proposer un rythme insulinothérapique aussi astreignant. Cependant, si l'excellence des résultats obtenus par cette technique se confirme, il y a là un moyen simple de faire, dans les cas sévères du diabète sucré, une insulinothérapie efficace à peu de frais.

R. Boulin (*Presse médicale*, 7 avril 1937, p. 529) consacre une intéressante revue générale à l'*insuline cristallisée*. D'après les travaux concordants de Hugo Freund et Sydney Adler, de Mains et Clarence-J. Mac Mullen, de Samuel-S. Altshuler et Rudolph Leiser, l'insuline cristallisée abaisserait plus lentement la glycémie que l'insuline ordinaire, mais cet abaissement durerait plus longtemps ; les oscillations de la glycémie, qui sont souvent si gênantes dans le traitement du diabète, sucré disparaîtraient ; les accidents d'hypoglycémie seraient plus rares et moins graves ; on pourrait avec un résultat meilleur injecter des doses moindres et faire des injections moins fréquentes.

On retrouve là une préoccupation bien légitime qui n'a cessé de stimuler les efforts des pharmacologistes et des chimistes. La solution ne paraît pas encore assurée. Mais on a expérimenté de nombreuses combinaisons : insuline huileuse naguère, insuline durante (Umber et Störring, *Klin. Woch.*, 21 novembre 1936, p. 1710), tanate d'insuline (P.-A. Gray, *Endocrinology*, 4 juillet 1936, p. 461), insulinate de protamine surtout ou insuline retard.

On trouvera d'ailleurs, dans ce présent numéro, un article d'ensemble de MM. Rathery et Froment sur cette intéressante question des combinaisons et des adjuvants de l'insuline.

V. — Le traitement de l'insuffisance hépatique par la "gymnastique des cellules du foie".

Le Congrès international de l'insuffisance hépatique qui s'est tenu à Vichy cette année ne nous a peut-être pas apporté des lumières définitives sur les limites et la définition même de l'insuffisance hépatique. Il s'ensuit que la thérapeutique des états de défaillance hépatique demeure encore un peu confuse et incertaine.

Le professeur Pribram nous propose, dans son rapport sur l'insuffisance hépatique pré- et post-opératoire, une nouvelle méthode : la gymnastique des cellules du foie.

On sait qu'une certaine teneur en glycogène des cellules est indispensable à leur bon fonctionnement. Quand le glycogène diminue, c'est-à-dire quand la fonction de glycogénofixation est altérée, la cellule devient graisseuse. La glycogénofixation mesure donc en quelque sorte le bon fonctionnement général de la cellule.

Ces données ont conduit logiquement au traitement de l'insuffisance hépatique par l'administration abondante de glucose. On augmente la glycogénofixation en injectant de petites doses d'insuline. C'est ce qu'Umber a nommé le « traitement protecteur du parenchyme hépatique ».

Mais, si cet enrichissement des cellules en glycogène est désirable, il est atteint rapidement, en quelques jours. Il ne peut être dépassé, même si on prolonge longtemps le traitement, et parfois même le bon résultat du début disparaît, tandis même qu'on continue le traitement par le glucose et l'insuline.

C'est pourquoi Pribram en est arrivé à l'idée qu'il est nécessaire de soumettre la cellule hépatique à une sorte de « gymnastique ».

« L'activité de la cellule hépatique, dit-il, si nous la limitons à son rôle dans l'échange nutritif des corps hydrocarbonés, consiste à accumuler le glycogène et à le distribuer au besoin aux différents organes. » L'activité de la cellule est double, assimilatrice et désassimilatrice.

Or, de même qu'on ne peut fortifier un muscle par sa mise en tension permanente, mais par une alternance rythmique de contraction et de détente, de même il faut non seulement favoriser la phase assimilatrice par l'insuline-glucose, mais aussi la phase désassimilatrice par l'administration de thyroxine.

« Nous avons, pour ainsi dire, une cellule à deux brides, et dans un rythme artificiel nous la forçons à une vitalité fonctionnelle plus active. »

En pratique, pendant deux jours, l'auteur injecte 4 à 8 unités d'insuline avec 20 centimètres cubes d'une solution à 40 p. 100 de glucose par voie intraveineuse. Les deux jours suivants, injection de un centimètre cube de thyroxine en solution à 1 p. 1 000. Ceci pendant trois à six semaines.

L'auteur donne des graphiques qui illustrent l'effet humoral de cette thérapeutique et cite plusieurs exemples qui constituent d'heureux résultats de la méthode.

Ce qui est important, c'est l'idée directrice. La gymnastique des cellules hépatiques peut ainsi être assurée par d'autres substances : l'insuline peut être remplacée par la cortine ou la vitamine C, la thyroxine par l'adrénaline.

On pourrait peut-être encore plus simplement, dans les cas moyens, se contenter d'alterner des phases de large ration glucidique et des phases de restriction glucidique totale ou importante.

L'idée est ingénieuse. La méthode mérite d'être étudiée attentivement.

VI. — Sur le traitement des rhumatismes chroniques (un nouveau produit soufré, tentatives de splénectomie).

On sait les heureux résultats que donne souvent le traitement des rhumatismes chroniques par l'huile soufrée. Cette dernière a cependant deux inconvénients qui tendent à en restreindre l'emploi : la douleur locale, l'hyperthermie provoquée peuvent être parfois difficilement supportées.

Pour échapper aux « servitudes » de l'huile soufrée, Loeper et Bory, cherchant parmi les substances chimiques connues un produit assez riche en soufre, et ne déclenchant pas de réaction thermique, ont été amenés à expérimenter le *thiophène*.

Les premiers et excellents résultats de cette médication sont exposés à grands traits dans un article de Loeper et Lesobre (*Nutrition*, t. VII, nº 3, 1937, p. 270).

Le thiophène est un corps chimiquement défini (C^4H^4S) et connu depuis longtemps. C'est un produit soufré hétérocyclique à noyau pentagonal, qu'on retire du goudron de houille et qui donne à la benzine une odeur désagréable. Certains schistes bitumineux, tels ceux d'Orbagnoux (Ain), en contiennent de fortes proportions. Il existe d'ailleurs dans le commerce une huile obtenue par

distillation de ces roches, et qui contient une forte proportion de thiophène.

M. Loeper et ses collaborateurs ont utilisé le thiophène pur, dissous dans l'huile d'olive. Expérimentalement, chez le lapin, des doses très fortes ont pu être administrées sans provoquer d'incidents, en particulier sans retentissement fâcheux sur l'hémogramme.

En thérapeutique humaine, on n'a noté aucun accident. De toute une série d'observations que les auteurs évoquent, on peut conclure que l'action antirhumatismale est puissante et fidèle. Incidemment, il est à noter que Bory a eu de brillants résultats dans le traitement du psoriasis, que d'autre part on a noté une influence notable de la drogue sur la furonculose, les parasitoses intestinales, la colibacillose.

On trouve actuellement le thiophène dans le commerce, en capsules glutinisées de $0^{gr},05$ ou $0^{gr},10$, pour l'ingestion, et en ampoules contenant $0^{gr},10$ dissous dans 2 centimètres cubes d'huile d'olive pour injection intramusculaire. On donne habituellement 3 capsules par jour pendant dix à vingt jours de suite. On peut injecter 10, 20 ou 30 centigrammes par jour pendant vingt jours.

Les cures seront séparées par un repos de quinze jours environ.

L'élimination se fait par les voies respiratoires, la sueur, les urines. Elle est rapide, ce qui explique sans doute qu'il n'y ait pas d'accidents de notés jusqu'ici. Par prudence, néanmoins, on s'abstiendra chez les malades dont le foie est déficient, le rein suspect, ou le terrain hématique propice aux accidents hémopathiques.

***

On sait que certaines polyarthrites subaiguës ou chroniques s'individualisent, de façon plus ou moins valable, dans le groupe confus des rhumatismes chroniques, par le fait que s'adjoignent à elles des adénomégalies et une intumescence splénique.

Ainsi a-t-on voulu individualiser fortement un syndrome particulier, dit de Chauffard-Still, dont l'autonomie et les limites sont au demeurant fort discutées. Certains ne voient, dans la réunion des trois ordres de manifestations arthropathiques, ganglionnaires, spléniques, qu'une association fortuite et de valeur contingente. D'autres, au contraire, la croient nécessaire. Certains veulent faire, de cette entité, quelque chose de strict, aux limites précises et étroites. D'autres en recherchent les parentés, qu'ils étendent fort loin. Certains pensent que la réaction splénomégalique est secondaire. D'autres pensent qu'elle est primordiale et peut-être primitive. Il s'agirait, suivant l'expression d'Alessandrini (*Presse médicale*, 25 juillet 1934, p. 1190), d'une splénomégalie arthropatisante.

On reconnaît là les discussions qui se produisirent dans d'identiques occurrences, à propos, par exemple, de la maladie hémolytique, ou de la maladie de Recklinghausen.

La splénectomie seule pouvait trancher entre les théories opposées. Et surtout elle devait, si la rate est responsable, amener l'amélioration de ce pénible état contre lequel toutes les thérapeutiques médicales sont demeurées jusqu'ici inefficaces de la façon la plus absolue qui soit.

Loeper, A. Lemaire et J. Patel (*Presse médicale*, 24 avril 1937, p. 625) rapportent le premier cas français de traitement par la splénectomie du syndrome dit de Chauffard-Still (syndrome de Felty de certains auteurs étrangers).

Ce n'est pas ici le lieu de rappeler les conclusions de pathologie générale que les auteurs ont pu dégager de l'observation de leur malade et de l'heureux résultat de la splénectomie. Voici ce qu'ils écrivent quant à la thérapeutique : « Dans le cas que nous rapportons, c'est en face d'une situation lamentable, qui exposait aux déceptions les plus déconcertantes, que s'est posée à nous la question du traitement des arthrites par action indirecte, par la splénectomie, dont, en 1930, dans son travail critique, Chevallier énonçait l'idée en ces termes : « Peut-être vaudrait-elle la peine « d'être tentée. On sait que, chez les splénomégaliques, les manifestations associées s'atténuent « après l'ablation de la rate. Bien que le déterminisme d'une telle action soit, actuellement, impossible à comprendre, il n'est pas impossible que « l'opération fasse régresser les arthropathies. » L'année suivante, Haurahan et Miller (*J. A. M. A.*, 8 octobre 1932, p. 1247) furent amenés à pratiquer l'opération, semble-t-il pour la première fois, chez une femme de cinquante ans, malade depuis cinq ans, qui en obtint un grand soulagement immédiat, une sensible sédation des phénomènes articulaires en l'espace de quinze jours, et finalement un résultat fonctionnel très correct vérifié au bout de quatre mois.

En 1932, Craven (*J. A. M. A.*, 17 mars 1934, p. 823), sur une patiente de quarante ans, fit une tentative analogue, avec le même succès maintenu intact après huit mois.

Dans l'observation de Loeper, qui n'est que le troisième exemple de ce traitement nouveau, « la splénectomie transforma en peu de jours la situation pitoyable dans laquelle se trouvait la malade ; elle mit fin aux atroces souffrances qui, depuis plus d'un an, la torturaient ; elle fut le signal brusque du relèvement de l'état général, de la cessation des arthrites et de l'insensible

retour de la fonction des différentes jointures atteintes, dont seules les digitales restaient définitivement déformées et un peu enraidies, quand, trente-cinq jours après l'intervention, l'opérée succomba à des accidents pulmonaires ».

M. Villaret, A. Bergeret, L. Justin-Besançon et A. Rubens-Duval (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. hôp. de Paris*, séance du 9 juillet 1937, p. 1138) ont, à la suite des auteurs précédents, fait pratiquer la splénectomie dans un cas de polyarthrite chronique progressive déformante, d'allure infectieuse, dont ils suivaient l'évolution depuis de longues années et chez qui ils avaient été frappés par le développement relativement récent d'une splénomégalie.

« Le résultat de la splénectomie fut stupéfiant par le caractère immédiat et total de l'amélioration, écrivent les auteurs. Dès le lendemain de l'opération, la libération des articulations fut complète ; les mouvements, qui, depuis de longues années, étaient entravés et douloureux, peuvent dès lors s'effectuer dans leur amplitude normale sans la moindre gêne. Cette amélioration subjective prit toute sa valeur par la constatation de modifications objectives, apparues les jours suivants : disparition du gonflement périarticulaire et de l'acrocyanose, disparition des craquements, régression légère des adénopathies, stabilisation de la température à la normale. »

Les auteurs, à juste titre, se posent la question de la durabilité de cette amélioration, et ils évoquent les surprenantes mais transitoires régressions signalées à la suite des parathyroïdectomies. Ils signalent aussi que la malade de Craven a fait une récidive à la suite d'une pleurésie apparue après huit mois d'amélioration.

La liaison des arthropathies et de la splénomégalie est imprécise, cette dernière apparaissant soit avant (Alessandrini), soit pendant, soit après les arthropathies. L'anatomie pathologique de cette rate n'est aucunement significative.

Il n'en reste pas moins que, devant les résultats encourageants de ces quatre premiers cas de splénectomie au cours d'états de polyarthrites chroniques, l'intervention chirurgicale paraît justifiée et que l'exérèse de la rate peut être discutée chaque fois qu'à un certain ordre de polyarthrite, ressortissant au *caput mortuum* du rhumatisme chronique, s'adjoint une splénomégalie qui n'a pas fait sa preuve par ailleurs.

Peut-être serait-il d'ailleurs intéressant de tenter dans de plus nombreux cas de polyarthrites subaiguës ou chroniques, à une période précoce, avant le développement de la splénomégalie fibreuse, sinon l'exérèse chirurgicale, du moins la radiothérapie à doses inhibitrices.

VII. — Sur le traitement de l'urticaire et de l'asthme.

Plusieurs cas de guérison d'urticaires, digestives ou non, par l'appendicectomie sont rapportés par Leriche (*Presse médicale*, 6 juin 1936) d'une part, par P. Chevallier et M. Colin, d'autre part (*Ibid.*, 28 novembre 1936, p. 1942). MM. Chevallier et Colin soulignent le côté mystérieux de cette action de l'appendicectomie (en particulier dans un cas où l'origine alimentaire n'était pas en cause, où la malade n'avait pas eu de crises appendiculaires, et où de surcroît l'appendice, rétro-cæcal, ne montrait pas de lésions évidentes). Ils rappellent, par ailleurs, que des urticaires aiguës et des urticaires chroniques peuvent apparaître chez des sujets dont l'appendice a été enlevé.

Il est donc permis de se demander si c'est bien l'ablation de l'appendice qui a déterminé la guérison, et si ce n'est pas plutôt l'anesthésie, le choc opératoire, la perte de sang, la résorption protéique au niveau du moignon ou de la plaie opératoire... qui ont agi.

Il en est de même en ce qui concerne l'asthme, dont R.-A. Gutmann (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, séance du 12 mars 1937) rapporte un nouveau cas de guérison après appendicectomie.

On sait d'ailleurs la sensibilité non seulement physique et humorale, mais neuro-psychique de ces sujets.

Dans la discussion qui suivit la communication de Gutmann, E. de Massary rapporta, non sans humour, un cas où la suggestion jointe à la saignée arrêta un état asthmatique sévère « aussi brillamment, dit la malade, que le fit jadis un guérisseur en apposant sur mon front ses mains chargées de fluide ».

Signalons, pour rester sur un terrain plus solide, la communication de Pasteur Vallery-Radot, P. Blamoutier, F. Claude et A. de Lavedan de Casaubon (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 12 mars 1937, p. 390), qui ont pu provoquer, *à volonté*, urticaire ou asthme par modification de l'équilibre acido-basique, chez une femme atteinte d'urticaire et d'asthme alternant.

Il faut donc être extrêmement prudent dans l'interprétation des résultats thérapeutiques et ne pas attribuer trop vite à un traitement le succès obtenu. Cela n'a pas grande importance quand le traitement en cause est anodin. Mais il serait sans doute prématuré d'appendicectomiser toutes les urticaires et tous les asthmes.

En ce qui concerne plus particulièrement l'ur-

ticaire, soulignons l'intérêt qui s'attache à son traitement par l'histamine, introduite dans la peau par scarification, par ionisation ou par intradermo-réactions (taux de départ très faibles, de l'ordre du gamma), de façon à déterminer une urticaire provoquée (triade réactionnelle de Lewis), vaccinante en quelque sorte vis-à-vis de l'urticaire spontanée. A l'étude des relations physiopathologiques et thérapeutiques de l'urticaire et de l'histamine, MM. Fiessinger et Gajdos ont consacré un excellent petit livre (Vigot, 1937), qui présente une très complète mise au point de la question.

En ce qui concerne les urticaires d'origine alimentaire, on se reportera utilement aux travaux de M. Loeper (*Presse médicale*, 31 octobre 1936, et *Monographie*, Baillière, 1937), concernant les intoxications alimentaires et leur traitement.

VIII. — Curieux effets neuro-stimulants de la benzédrine.

Depuis quelque temps, la littérature de langue anglaise nous apporte de nombreux travaux concernant l'action des sels de benzédrine. Citons, en particulier, les mémoires de M. Nathanson (*J. Am. Med. Assoc.*, 13 février 1937, p. 528) et de E. Davidoff et E. Reifenstein (*Ibid.*, 22 mai 1937, p. 1170).

Pagniez consacre (*Presse médicale*, 21 août 1937, p. 1205), aux effets et indications des sels de benzédrine, un intéressant et documenté mouvement médical, auquel nous ferons de larges emprunts.

La benzédrine, ou β-phénylisopropylamine, se rapproche, par sa structure et ses fonctions pharmacologiques expérimentales, de l'adrénaline et de l'éphédrine. C'est une substance volatile, vaso-constrictive, paralysant l'activité intestinale, élevant la tension artérielle.

En 1933, le sulfate de benzédrine fut introduit en thérapeutique et, en 1935, Prinzmetal et Bloomberg l'appliquèrent au traitement de la narcolepsie. Il s'y montra nettement supérieur à l'éphédrine, ce qui fut confirmé par Ulrich, Trapp et Vigdoff, Nathanson.

Mais bientôt les malades, ainsi traités, signalèrent une impression de bien-être et d'augmentation de l'énergie.

La nouvelle s'en répandit, et il paraît que les étudiants américains usèrent et abusèrent de cette drogue qui rend actif, éveillé et intelligent (?), pour remplacer le café et la caféine durant la période précédant les examens.

Les psychoses dépressives semblent être favorablement influencées.

Les parkinsoniens post-encéphalitiques seraient également très améliorés. Sous l'influence de la benzédrine, seule ou associée à la scopolamine ou au datura, leur raideur s'atténue, leur activité corticale s'accroît et la somnolence disparaît. En somme, il semble que chez la plupart des individus, aussi bien normaux que pathologiques, la drogue produise une stimulation nette du système nerveux central, à des doses qui ne déterminent pas d'action périphérique sympathomimétique (Nathanson) : de l'euphorie, une sensation de bien-être, d'optimisme, une diminution de la fatigue, une énergie accrue, une capacité de travail augmentée suivent régulièrement l'administration *per os* de 10 à 30 milligrammes de benzédrine.

Cependant, il n'y a pas que des avantages : possibilité d'insomnie consécutive, phénomènes de collapsus secondaires, vertiges, palpitations...

La posologie doit être en conséquence prudente : 10 à 30 milligrammes au départ, qu'on peut administrer *per os*, sous forme de tablettes. Cette dose peut et doit être augmentée si les résultats ne sont pas satisfaisants. On a pu donner jusqu'à 100 et même 200 milligrammes par jour, sans incident.

Les réactions apparaissent de une à trois heures après la prise de la drogue. Elles se prolongent de trois à huit ou neuf heures. L'administration peut être continuée longtemps sans inconvénients. Il est recommandé de donner le médicament dans la matinée ou vers midi pour éviter les phénomènes d'insomnie.

Les contre-indications, encore à l'étude, semblent devoir être l'hypertension artérielle, la coronarite, l'excitation maniaque, la tendance à l'agitation et à l'insomnie...

Il s'agit, à coup sûr, d'un médicament intéressant, encore à l'étude, mais dont les avantages semblent, dès à présent, l'emporter sur les inconvénients possibles.

IX. — Sur la vitaminothérapie de l'ostéomalacie.

On ne saurait trop attirer l'attention des médecins sur les états d'ostéoporose douloureuse, rachidienne en particulier. Nombre d'erreurs de diagnostic sont faites dans ces cas, faute d'une radiographie des os, de la colonne vertébrale en particulier. Dans certains cas, on laisse souffrir le malade, en particulier s'il s'agit d'un sujet âgé, sous le prétexte spécieux qu'il s'agit d'un « lombago des vieillards » dont on ne cherche pas la signature radiologique. Parfois on la cherche, et on ne trouve qu'une décalcification généralisée qualifiée de sénile ou de « physiologique étant donné l'âge du malade ».

En réalité, il existe des formes frustes de l'os-

téoporose douloureuse, et il n'y a qu'une question de degré entre la décalcification dite sénile et la décalcification pathologique. Il faut donc, quand il y a des douleurs, mettre en œuvre le traitement qui est simple : administration de calcium et, *surtout*, de vitamine D, à doses suffisantes *per os*. De remarquables succès seront ainsi enregistrés, comme dans le cas que l'un de nous a rapporté en 1931, avec A. Laffitte, ou dans ceux d'ostéomalacie vertébrale à forme fruste qu'a publiés l'année suivante Decourt.

En général donc, la voie buccale est suffisante et efficace pour l'administration de l'ergostérol irradié.

Cependant J. Decourt (*Bull. et Mém. Soc. de méd. des hôp. de Paris*, séance du 19 février 1937) rapporte un cas d'ostéomalacie grave non influencée par l'ingestion de vitamine D, mais considérablement améliorée par l'administration de vitamines A et D en injections intramusculaires.

J. Decourt pense que, dans le cas considéré, l'ostéopathie n'était pas due, comme à l'habitude, à une carence alimentaire, associée ou non à une privation de lumière solaire, mais était de nature endogène, peut-être ici par trouble du métabolisme lipidique et en particulier tendance à précipiter le cholestérol, proche parent on le sait, du point de vue chimique, de l'ergostérol.

Mais ce cas restera vraisemblablement dans les exceptions. Le plus souvent, répétons-le, l'ostéomalacie, évidente ou *fruste*, sera de nature en quelque sorte exogène, par carence alimentaire quelle que soit la cause première de cette carence (famine, privations involontaires ou volontaires, régimes abusifs dont les exemples ne sont pas rares, etc.).

C'est un diagnostic auquel il faut savoir penser. Le traitement d'épreuve par la chaux et la vitamine D par voie buccale, à doses actives, doit être entrepris. L'un de nous a pu voir récemment une malade, grabataire pour une tout autre cause, dont les douleurs n'étaient calmées depuis plusieurs mois que par la morphine, et qui cessèrent quand la radiographie de la colonne lombaire eut enfin permis de les rattacher à leur cause véritable, au bout de quinze jours d'administration de 12 000 unités-rat par jour, dose d'ailleurs tout à fait moyenne, de vitamine D.

X. — Anesthésie locale dans le traitement de l'ulcus gastrique.

Après tant de différents traitements proposés et dont il n'est guère encourageant de voir qu'ils sont tombés l'un après l'autre dans la désuétude et dans l'oubli, on ne peut guère se garder d'un certain scepticisme à l'annonce d'une nouvelle thérapeutique préventive ou curatrice de l'ulcère de l'estomac.

Celle que propose L. Bayer (*Zentralblatt f. in Mediz.*, 2 et 9 mai 1937, p. 585) a le mérite de l'originalité, et elle fait appel à une idée générale, à savoir que l'anesthésie prolongée utilisée comme médicament a pour but essentiel et pour résultat non pas tant de supprimer la douleur, que de paralyser l'ensemble des fonctions végétatives et de réaliser ainsi l'invulnérabilité du tissu considéré.

L'auteur, expérimentant sur lui-même (cautérisations ou injection d'essence de térébenthine), établit que l'anesthésie locale prolongée par la novocaïne empêche la production de l'inflammation, ou, si cette dernière existe, exerce sur elle une action calmante et curative.

Depuis quatre ans, il traite par cette méthode les ulcères gastriques. Il fait préparer extemporanément 200 centimètres cubes de solution de larocaïne à 0,25 p. 100. Le malade la boit à jeun, de dix en dix minutes, en une heure. Il se place ensuite en attitude telle que l'ulcus puisse être baigné par cette solution.

Dans tous les cas, les signes subjectifs ont rapidement cédé. Les signes radiologiques ont disparu dans tous les cas d'ulcus récent et dans de nombreux cas d'ulcus ancien, voire térébrant.

L'anesthésique, d'une part, agirait sur le système nerveux végétatif, dont le rôle trophique est certain, et, d'autre part, exercerait une action spasmolytique sur le riche réseau vasculaire de la paroi gastrique. Il faciliterait ainsi la réparation des lésions.

L'auteur n'a jamais observé d'effets toxiques. Il conseille cependant la prudence chez les malades âgés ou peu résistants.

XI. — La radiothérapie ovarienne comme traitement de certaines hémogénies.

Une remarquable observation de M. Loeper, R. Fau et A. Varay (*Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 29 janvier 1937, p. 134) permet à ces auteurs de souligner la réalité d'une variété rare d'hémogénie, l'hémogénie ovarienne, et l'intérêt de son traitement par radiothérapie ovarienne inhibitrice (ménopause rœntgénienne) qui en détermine la guérison après échec de tous les autres traitements.

M. A. Béclère (*Ibid.*, séance du 19 février 1937, p. 278), tout en soulignant la rareté de tels cas et en demandant à juste titre qu'on en établisse la légitimité, non pas tant sur l'allure et le rythme cataménial que sur des dosages hormonaux précis dans les humeurs, rapporte également un cas

d'hémogénie ovarienne guérie par radiothérapie ovarienne.

Pour exceptionnels que puissent être ces faits, il faut en retenir la possibilité. Tous les états hémogéniques ne relèvent pas d'un vice fonctionnel splénique. L'hémogénie ovarienne existe. Seul le traitement de la cause, c'est-à-dire l'action sur l'ovaire (par radiothérapie inhibitrice), peut en déterminer la guérison.

XII. — Le complexe chaulmoogra-cholestérol dans le traitement de la lèpre.

Parmi les nombreux médicaments qui ont été proposés pour le traitement de la lèpre, l'huile de chaulmoogra et les dérivés chaulmoogriques n'ont cessé de garder la faveur des médecins. Cependant leur efficacité était loin d'être totale ni même toujours bien satisfaisante, peut-être en partie parce que la voie buccale ou la voie intramusculaire ne permettaient pas une introduction suffisamment importante ou suffisamment directe.

MM. Flandin, Baranger et Ragu (*C. R. Acad. sciences*, 31 août 1936, p. 502), Flandin (*Bull. Ac. méd.*, 16 mars 1937, p. 337) ont préconisé un nouveau complexe chaulmoogra-cholestérol qui permet le traitement intensif par voie veineuse, avec de fort appréciables résultats.

C'est ainsi que Flandin et Ragu (*Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 21 mai 1937, p. 734) ont pu présenter une malade lépreuse, traitée depuis dix ans par les thérapeutiques classiques les plus variées et les plus intensives, chez qui ils ont pu guérir par le chaulmoogra-cholestérol intraveineux, *en deux mois*, un mal perforant plantaire, manifestation qui, on le sait, est fréquente chez les lépreux et résiste habituellement à toutes les thérapeutiques.

Ce traitement nouveau est non seulement d'activité nette et rapide, mais encore semble d'une parfaite innocuité : pas de phase d'intolérance, pas d'action sur l'acuité visuelle (alors que l'huile de chaulmoogra neutralisée employée par voie veineuse a pu donner parfois de l'amaurose), possibilité de continuer le traitement en période fébrile, la température revenant d'ailleurs régulièrement à la normale sous l'action du traitement.

LES SUCCÉDANÉS DE L'INSULINE

PAR

F. RATHERY et **P. FROMENT**

Professeur de clinique thérapeutique, Membre de l'Académie de médecine.

Ancien chef de clinique à la Faculté, Assistant à la Pitié.

La découverte de l'insuline représente pour la cure du diabète un événement d'une importance capitale, mais elle ne permet pas cependant de considérer comme résolus la physiologie pathologique et le traitement de cette maladie ; un certain nombre de cas résistent encore, plus ou moins partiellement, à l'insulinothérapie, et tous ceux qui observent avec une particulière attention les diabétiques ne peuvent s'empêcher de penser qu'il y a encore *autre chose* à trouver, d'autres inconnues à découvrir pour arriver à la véritable guérison de la maladie.

Ce médicament est, d'autre part, un produit très onéreux, ce qui, dans certaines conditions sociales, rend assez malaisée son utilisation ; il doit enfin être administré par voie sous-cutanée, ce qui représente pour le malade une véritable sujétion.

Certes, en l'état actuel de nos connaissances, il demeure toujours la grande ressource thérapeutique du diabète, mais il reste parfaitement légitime de rechercher s'il n'existe pas d'autres médicaments capables de le suppléer, ne serait-ce que dans certains cas très limités, ou de renforcer son action.

Nous étudierons successivement :

I. Les substances hypoglycémiantes d'origine végétale ;

II. Les substances hypoglycémiantes d'origine chimique ;

III. Les substances hypoglycémiantes d'origine hormonale ;

IV. Les substances associées ou combinées à l'insuline.

I. — Les substances hypoglycémiantes d'origine végétale.

Le règne végétal offre à l'expérimentateur un nombre très élevé de substances hypoglycémiantes, mais il faut reconnaître que ces substances, si intéressantes soient-elles au point de vue doctrinal, ne donnent à la pra-

tique médicale que des médicaments mineurs dont l'usage est fort peu répandu.

Nous étudierons tout d'abord les plus importants d'entre eux ; nous envisagerons ensuite, dans un chapitre d'ensemble, le mode d'action des substances hypoglycémiantes qu'ils renferment.

A. *Les principales espèces végétales.* — Parmi les espèces végétales douées d'un pouvoir hypoglycémiant, nous retiendrons surtout : le *galéga*, la *myrtille*, l'*orge germée* et la *levure de bière*.

1. **Galéga.** — Tanret, en 1914, a isolé, des grains et des fleurs de *Galega officinalis*, un alcaloïde, la *galégine*, et il a montré que ce corps est un dérivé de la guanidine ; on peut le considérer comme la guanidine d'un dérivé éthylénique de l'iso-amylanine.

Expérimentalement, Tanret et Simonnet ont constaté qu'aux faibles doses, très voisines de 4 milligrammes par kilogramme, le sulfate de galégine est capable d'entraîner chez le chien un certain abaissement de la glycémie, qui, dans leurs expériences, a plusieurs fois atteint et dépassé 20 p. 100 ; il en aurait été de même pour la glycosurie des chiens dépancréatés.

Chez les diabétiques, F. Rathery et Mlle Levina ont obtenu quelques résultats intéressants en prescrivant le sulfate de galégine aux doses journalières de 2 à 4 milligrammes de poids corporel.

2. **Myrtille.** — Mark et Wagner ont montré, en 1925, l'action d'une décoction de feuilles de myrtille fraîches sur la glycémie du chien ; peu active vis-à-vis de l'animal à jeun, elle diminuait de façon très nette l'hyperglycémie alimentaire. Cette étude a été reprise par Allen (1927), puis par Shpinger (1928) ; ce dernier auteur a constaté que la myrtilline réduit l'hyperglycémie et la glycosurie chez un chien totalement dépancréaté, et empêche l'apparition de l'hyperglycémie et de la glycosurie chez un chien auquel on a extirpé la plus grande partie de son pancréas.

Dans le diabète humain, Allen conseille l'ingestion, une heure avant les trois repas, d'une tablette de 0^gr,30.

Par l'administration de un gramme de myrtilline pendant quelques jours seulement, F. Rathery et Mlle Levina ont obtenu un résultat indubitable chez certains diabétiques : diminution notable de la glycosurie coïncidant ou non avec une baisse de la glycémie ; malheureusement, cette action est loin d'être constante.

3. **Orge** (*Hordeum vulgare*). — Maisin, Pombaix et Vassiliadis ont constaté qu'une infusion de germes d'orge abaissait la glycémie à jeun et influençait manifestement la courbe de l'hyperglycémie provoquée à la fois chez l'homme et chez le chien.

J. Laurin a obtenu avec un extrait de germes d'orge, injecté au lapin par voie hypodermique, une hypoglycémie assez nette, mais notable seulement au bout de quelques heures et, dans certains cas, après une phase d'hyperglycémie.

Donard et H. Labbé ont mis en évidence, dans les touraillons d'orge germée, une substance dont le pouvoir hypoglycémiant se rapprocherait de celui de l'insuline : ils ont noté, sous son influence, des hypoglycémies atteignant jusqu'à 60 p. 100, et ils ont vu les animaux présenter des accidents comparables à ceux de l'hypoglycémie insulinique.

Ces recherches ne sont guère sorties encore du domaine expérimental.

4. **Levure de bière.** — Un certain nombre d'auteurs ont rapporté les bons effets de la levure de bière sur le métabolisme des glucides.

Elle peut être prescrite sous différentes formes : tantôt fraîche (soit vivante en milieu isotonique, soit fraîchement essorée), tantôt stabilisée sous forme de comprimés, tantôt séchée en paquets, comprimés ou granules. Mais toutes ces préparations ont le double inconvénient d'être d'un goût désagréable et d'une activité variable. Aussi a-t-on envisagé de les remplacer par des extraits divers.

Utilisant des extraits, administrés par voie digestive à la dose journalière de 2^gr,50 (10 cachets de 0^gr,25), Rossel (1937) aurait obtenu chez le diabétique une baisse de la glycémie qui atteint 10 p. 100 environ au bout de quatre à six jours et paraît se stabiliser à ce taux tant qu'on continue à administrer l'extrait. Mais la rapidité avec laquelle ce produit s'altère met un obstacle à une utilisation pratique de quelque envergure.

La levure de bière représente la source de vitamine B la plus active que nous possédions actuellement, et c'est grâce sans doute à cette

richesse vitaminique qu'elle intervient favorablement sur le métabolisme glucidique. Nous reviendrons sur cette importante question.

On a préconisé, encore, un grand nombre d'espèces végétales : *feuilles de noyer*, de *mûrier* et d'*eucalyptus*, *noix de galle*, *serpentaire blanche*, etc. Nous n'insisterons pas, car leur efficacité thérapeutique est loin d'être démontrée ; elles sont par contre inoffensives.

Il n'en est pas de même de la *santonine*, prescrite souvent sous forme de pilules de 2 centigrammes, à la dose de 6 centigrammes par vingt-quatre heures. Ce médicament, en effet, qui n'est d'aucune utilité pratique (Laullier et Roche auraient montré récemment qu'il atténue ou supprime la glycosurie en élevant le seuil du glucose) peut à la longue être dangereux.

B. *Mode d'action des substances hypoglycémiantes.*

Le mode d'action de ces substances hypoglycémiantes, d'ailleurs encore très mal élucidé, n'est certainement pas unique.

Plusieurs hypothèses ont été proposées : chacune d'elles rend sans doute compte d'un certain nombre de faits, mais aucune ne peut s'appliquer à tous de façon satisfaisante. Elles ne s'excluent d'ailleurs pas absolument l'une de l'autre.

1. GLUCOKININES ET INSULINOÏDES. — Collip, très rapidement après la découverte de Banting et Bess, constate que les extraits de beaucoup de plantes renferment des corps actifs assez semblables à l'insuline ; il les dénomme glucokinines, et il les considère comme une véritable hormone végétale homologue de l'hormone animale, l'insuline.

Ainsi, le pouvoir hypoglycémiant des substances végétales étudiées tiendrait à la présence de ces glucokinines, appelées encore insulinoïdes.

En réalité, l'hypothèse de l'insuline végétale, pour séduisante qu'elle soit, n'est fondée que sur fort peu de faits objectifs.

2. RÔLE D'UN GROUPEMENT CHIMIQUE : LE GROUPEMENT GUANIDIQUE. — On a cherché une autre interprétation du pouvoir hypoglycémiant des extraits végétaux dans le rapprochement avec un autre corps dont l'action hypoglycémiante est parfaitement établie, à savoir la guanidine, ou plus exactement une série de corps dérivés de la guanidine. Cette idée s'est trouvée corroborée par le fait que la galégine, qui est le seul agent hypoglycémiant d'origine végétale dont la formule de constitution soit établie avec certitude, se trouve être précisément un corps guanidique.

La présence de ce noyau intervient sans doute dans un certain nombre de cas ; mais il est peu vraisemblable que les propriétés hypoglycémiantes de tous les extraits végétaux étudiés lui soient imputables.

3. INTERVENTION D'UN FACTEUR VITAMINIQUE : LA VITAMINE B. — Funk, Braddon et Cooper ont, les premiers, mis en évidence le rôle capital des vitamines, et en particulier de la vitamine B dans le métabolisme glucidique. Dès 1922, Desgrez et Rathery ont montré l'influence des phosphates et du facteur B sur la glycosurie et l'acidose ; poursuivant leurs expériences sur un grand nombre de diabétiques, ils ont pu observer que l'adjonction au régime équilibré, soit de vitamine B, soit de lévulose, soit du mélange des deux corps, permet d'espacer les injections d'insuline et de rendre mieux opérante une même dose de cette substance. Les travaux cliniques ultérieurs de Mills, de Melcer, de M. Labbé et Gringoire ont confirmé les effets favorables que l'on est en droit d'espérer de l'emploi de cette thérapeutique dans le diabète.

Expérimentalement, l'action de la vitamine B sur le métabolisme des hydrates de carbone a suscité d'assez nombreuses recherches ; nous citerons en particulier les intéressants travaux de Mme Randoin et Simonnet, de A. Plummer, de Reader et Drummond.

Chez l'animal carencé, la glycémie normale ou abaissée au début s'élève bientôt ; cette hyperglycémie est plus ou moins marquée, mais toujours nette.

L'administration de glucose au chien carencé produit une hyperglycémie considérable, alors que la même dose est sans action chez le chien normal.

Il existerait entre l'apport quotidien en glucides et la quantité de vitamine nécessaire pour leur utilisation un rapport quantitatif, qui ne peut être troublé par augmentation des hydrates de carbone ou diminution de la vitamine, sans qu'il en résulte de graves désordres (Mme Randoin et Simonnet).

Parmi les divers facteurs, dont le groupement constitue la vitamine B, c'est le facteur B_2 qui représente la vitamine d'utilisation nutri-

tive ou d'entretien. L'intervention de cette vitamine B_2 explique, très vraisemblablement, l'action hypoglycémiante d'un bon nombre des substances hypoglycémiantes d'origine végétale.

II. — Les substances hypoglycémiantes d'origine chimique.

L'antipyrine a été préconisée par certains auteurs, qui la prescrivaient sous la forme *discontinue*. Mais cette médication, qui est encore trop souvent employée, doit être abandonnée ; elle peut, en effet, entraîner des lésions de néphrite chronique graves et définitives quand on l'administre d'une façon *continue*.

F. Rathery et Kourilsky ont montré, expérimentalement et chez l'homme, que l'antipyrine peut abaisser la glycémie et la glycosurie, mais que les avantages tirés de l'emploi de ce médicament n'excèdent pas de beaucoup les inconvénients que l'on peut en craindre, notamment en ce qui concerne la fonction rénale.

Parmi les substances de ce groupe, nous retiendrons seulement la *synthaline* ; nous y ajouterons l'*acide succinique*, bien que ce corps agisse surtout sur l'acétonurie et l'acétonémie diabétiques.

1. **Synthaline.** — Frank et ses collaborateurs, Nothmann et Wagner, ont proposé d'employer ce produit qui est la décaméthylène diguanidine. Un milligramme de ce corps permettrait, d'après ces auteurs, l'utilisation de $1^{gr},20$ de glucose.

La synthaline a fait l'objet d'un très grand nombre de travaux, surtout en Allemagne. En Belgique, Zunz et La Barre ont étudié son mode d'action. En France, Merklen et Wolf, Léon Blum et P. Carlier, Rathery, Mlle Levina et Maximin, Chabanier ont publié les résultats de leurs observations touchant l'effet du médicament ; ils sont loin d'être absolument concordants. En Allemagne, à côté d'articles vantant à l'extrême les résultats obtenus et qualifiant la synthaline de « découverte mémorable », on en rencontre d'autres faisant de sages réserves sur sa valeur thérapeutique (Saint-Lorant, Grafe-Jausen et Baur).

La synthaline est administrée par la bouche, après le repas, sous forme de comprimés titrés à 10 milligrammes, mais comme elle présente une certaine toxicité et qu'elle tend à s'accumuler dans l'organisme, il faut la prescrire d'une manière *intermittente et discontinue*.

On donnera, le premier jour, un comprimé ; le deuxième jour, 2 comprimés ; le troisième jour, 2 comprimés ; le quatrième jour, 0 ; le cinquième jour, 2 comprimés ; les sixième et septième jours, 3 comprimés ; le huitième jour, 0 ; les neuvième et dixième jours, 3 comprimés ; le onzième jour, 4 comprimés.

On continuera ainsi à 3 comprimés pendant trois à quatre jours, puis un jour de repos, ou 4 comprimés pendant trois jours, puis deux jours de repos.

Au bout de trois semaines, on suspend la médication pendant huit à dix jours.

Indications et contre-indications. — D'après Mosler et Feuereisen, la synthaline serait *contre-indiquée* et sans effets dans le coma diabétique, dans le diabète avec cirrhose et lésions hépatiques, dans le diabète consomptif avec forte acidose, chez les diabétiques infantiles acidosiques et chez les diabétiques tuberculeux.

Elle serait *indiquée* et prescrite *isolément* dans les diabètes légers, ce qui permettrait une élévation du taux des glucides de la ration, dans le diabète des gens âgés ne pouvant s'habituer à la restriction alimentaire, dans les accidents légers d'acidose du diabète simple, dans les diabètes insulino-résistants.

Elle serait *indiquée* et prescrite en *association avec l'insuline* chez les diabétiques consomptifs, cette association permettant dans certains cas de diminuer les doses d'insuline.

Accidents. — La synthaline est souvent mal tolérée, surtout quand on élève les doses ; on voit souvent des vomissements, de la diarrhée, parfois des œdèmes, de l'ictère, de l'oligurie. L'anorexie est très souvent observée.

Ces accidents sont parfois tellement intenses qu'on doit en suspendre l'emploi ; Mosler et Feuereisen estiment que le fait se produit dans 20 p. 100 des cas.

Conclusions. — Sans doute la synthaline abaisse-t-elle la glycémie et réduit-elle la glycosurie, mais son effet ne saurait en rien être comparé à celui de l'insuline ; il est plus lent, plus incertain et beaucoup moins intense.

Cette médication paraît sans grand intérêt pratique, et certains auteurs, comme Bertram, estiment qu'il s'agit là d'un médicament dangereux et qui doit être abandonné.

La *synthaline B* (dodécaméthylène digua-

nidine) serait mieux supportée que la variété précédente.

2. **Glukhorment.** — Le glukhorment, prôné par V. Noorden, présente une action thérapeutique analogue à celle de la synthaline ; il en possède les mêmes inconvénients. D'ailleurs, les recherches effectuées dans les laboratoires allemands et anglais ont conduit à penser que cette préparation est un produit artificiel qui ne doit son activité qu'à la synthaline dont il est additionné ; la bonne foi de V. Noorden aurait été ainsi surprise.

3. **Acide succinique.** — A l'appui des recherches de Emden et de Annau, Szent-Györgyl et Koranyl (1937) ont supposé que dans le diabète sucré, l'acétone ne dérive pas des graisses, mais de l'acide pyruvique, quand l'oxydation de ce corps, normalement catalysée par certains acides (dont l'acide succinique), ne se fait pas.

Ils ont donc émis l'hypothèse que la cétose diabétique est due à l'absence, dans l'organisme, de ces acides, le diabète arrêtant sans doute leur formation ou accélérant leur destruction.

Ils ont donc été conduits ainsi à administrer de petites doses de ceux-ci (acide succinique par exemple) pour restaurer la catalyse de l'oxydation de l'acide pyruvique et arrêter ainsi la formation d'acétone.

Chez cinq diabétiques acidosiques recevant journellement, 5 à 10 grammes d'acide succinique par voie buccale, ils ont vu disparaître ainsi l'acétonurie et l'état d'acidose ; ils n'ont noté, par contre, aucune action ni sur la glycosurie ni sur l'hyperglycémie.

III. — Les substances hypoglycémiantes d'origine hormonale.

Les rapports qui unissent le trouble glycorégulateur du diabète aux modifications organiques ou fonctionnelles des glandes à sécrétion interne ont été étudiés depuis longtemps déjà, et ils ont conduit à administrer d'autres hormones hypoglycémiantes que l'insuline. Avant d'envisager les résultats obtenus, résultats inconstants et partiels, dont la pratique médicale n'a guère bénéficié jusqu'ici, nous rappellerons brièvement le mode d'action des glandes vasculaires sur le métabolisme glucidique.

A. *Rappel du mode d'action des glandes vasculaires sur le métabolisme glucidique.*

On a envisagé tout d'abord les rapports entre l'insuline et l'adrénaline : l'adrénaline, hormone hyperglycémiante, combattant les effets de l'insuline, hormone hypoglycémiante.

Mais on s'est aperçu ensuite que le problème de la glycorégulation était, en réalité, plus complexe, et que les hormones pancréatiques et surrénales étaient loin d'être les seules qui participent au phénomène. En fait, deux groupes d'hormones concourent au maintien de l'équilibre glycémique.

Premier groupe : les hormones hypoglycémiantes. — Outre l'insuline, qui représente l'élément essentiel de ce groupe, diverses sécrétions glandulaires peuvent intervenir dans l'utilisation du glucose.

1. **Pancréas.** — Santenoise a retiré du pancréas une substance douée d'un fort pouvoir vagotonique, la *vagotonine*, qu'il a pu isoler complètement de l'insuline.

La vagotonine, injectée à l'animal dépancréaté, abaisserait légèrement la glycémie ; chez l'animal non dépancréaté, elle provoquerait une chute plus intense mais passagère de la glycémie, en stimulant probablement l'insulino-sécrétion.

2. **Parathyroïdes.** — Les parathyroïdes semblent augmenter l'action hypoglycémiante de l'insuline (Forrest-Winter et Smith Magenta). En réalité, Zunz et La Barre estiment que l'extrait parathyroïdien diminue la glycémie par un mécanisme essentiellement pancréatique. Clark constate que l'administration simultanée d'extrait parathyroïdien et de guanidine exagère l'action hypoglycémiante de la guanidine, qui ne peut être considérée comme identique avec celle de l'insuline.

3. **Duodénum et jéjunum.** — Zunz et La Barre, Ledru ont étudié le rôle d'une *hormone duodénale* possible ; Duncan admet l'existence d'un facteur duodénal méconnu pouvant activer la sécrétion des îlots. Ces recherches, ainsi que celles de Heller et de Takacs ne sont guère sorties encore du domaine expérimental.

De leur côté, Rathery, Choay et de Traverse ont pu extraire de la *muqueuse jéjunale* du bœuf un produit hypoglycémiant dont ils n'ont pu encore préciser la nature exacte.

4. **Ovaires.** — Des liens étroits unissent la *folliculine* et l'insuline. Robert-F. Frank et

Fells ont constaté que l'insuline était en quantité plus abondante dans l'organisme lors du prémenstrum ou à la période des règles ; au postmenstrum, elle baisserait sensiblement. Or il paraît en être de même de la folliculine. La diminution maxima de la glycémie chez la femme, à la suite d'injection d'insuline, correspondrait au moment où la teneur du sang en folliculine est la plus forte.

On pourrait également renforcer l'action de l'insuline par des injections de folliculine ou de sérum prélevé pendant la période menstruelle ; ces résultats vont cependant à l'encontre de ceux de Dickens, Dodds et Wright.

Expérimentalement, F. Rathery, Kourilsky et Mlle Gibert montrent que l'injection de folliculine atténue l'hyperglycémie provoquée chez le chien normal, et l'exagère chez les chiennes ; chez les femelles, l'ablation des ovaires apporte une modification dans le mécanisme de la régulation glycémique.

5. **Testicules.** — Gyp et Kylin (1926) mettent en évidence, chez le chien, l'action hypoglycémiante d'un extrait testiculaire injecté par voie sous-cutanée.

En 1928 et 1929, Verda, Burge et Green, d'une part, Bughe, Estes et Wickwire, d'autre part, montrent chez le poisson rouge l'action stimulante des extraits testiculaires sur l'utilisation des sucres.

Peritz reconnaît que l'influence des testicules sur le métabolisme des sucres est encore plus évidente chez les animaux castrés et soumis à l'opothérapie orchitique : dès leur castration, ces animaux présentent une diminution nette de leur pouvoir assimilateur des hydrates de carbone ; traités par des extraits testiculaires, ils récupèrent facilement leur faculté d'utilisation.

Joslin, enfin, note que, dans 47 p. 100 des diabètes juvéniles, l'apparition du trouble glyco-régulateur a été contemporaine de la puberté. Il insiste également sur le parallélisme indubitable qui existe entre le début et la fin de l'activité sexuelle et l'installation du diabète.

Deuxième groupe : hormones hyperglycémiantes.—Nous serons brefs sur l'étude de ces hormones, car elles n'appartiennent pas en propre à notre étude ; leur connaissance nous est néanmoins précieuse, car, ainsi que nous le verrons, toute thérapeutique qui luttera contre leur production apportera une aide puissante à la cure du diabète.

Nous rappellerons que ce groupe comprend, en plus de l'hormone surrénale médullaire (adrénaline), les hormones thyroïdiennes et hypophysaires. Leur mode d'action est probablement très complexe, car si nous nous en tenons à la glande la mieux étudiée à ce point de vue, l'hypophyse, il apparaît qu'on peut décrire, touchant le rôle de l'hypophyse sur le métabolisme des glucides, les sécrétions suivantes : des *stimulines*, excitant la sécrétion des différentes glandes (surréno-stimulines, thyro et parathyro-stimulines, pancréato-stimulines), et des *hormones* (provenant surtout du lobe antérieur), parmi lesquelles on distingue l'hormone diabétogène de Houssay, ou contre-insuline des Allemands, et une hormone glycogénolytique (Anselmino et Hoffmann).

L'hypophyse interviendrait ainsi à la fois en excitant la sécrétion d'insuline (d'où l'hypoglycémie), en excitant la sécrétion d'adrénaline et en sécrétant d'autres hormones (d'où l'effet inverse).

B. *Utilisation des substances hypoglycémiantes d'origine hormonale (autres que l'insuline) dans le traitement du diabète.*

Quel que soit l'intérêt théorique des recherches précédentes, il faut reconnaître que le traitement hormonal du diabète se résume presque exclusivement dans l'emploi de l'insuline. Les autres hormones hypoglycémiantes ne sont utilisées *qu'à titre accessoire* et dans des *cas très particuliers*.

1. **Vagotonine.** — Santenoise et ses collaborateurs ont constaté des améliorations du diabète sous l'influence de la vagotonine ; diminution de la dose d'insuline, et diminution ou disparition de la glycosurie. D'autres auteurs, tout en retrouvant certains de ces effets sur le métabolisme des glucides, ne les ont pas obtenus avec une fréquence aussi grande.

2. **Extrait parathyroïdien.** — Forrest, après avoir administré à des diabétiques de l'extrait parathyroïdien par voie buccale, en même temps que des injections d'insuline, aurait observé une réduction beaucoup plus marquée de la glycosurie qu'avec l'insuline seule.

Olmer et Paillas obtiennent chez le diabétique, après l'injection intraveineuse de 20 unités d'extrait, un abaissement de la gly-

cémie variant de 8 à 35 p. 100. Utilisant cet extrait chez sept diabétiques, concurremment au régime, ils constatent dans tous les cas un abaissement de la glycémie oscillant entre 25 et 30 p. 100; par contre, la glycosurie ne diminua ou ne disparut que deux fois sur six.

Ferranini conclut de ses recherches, orientées dans le même sens, que l'extrait parathyroïdien abaisse la glycémie et la glycosurie chez les diabétiques, mais moins intensément que l'insuline.

3. **Folliculine.** — Carnot, Terris et Caroli, chez une malade aménorrhéique, insulino-résistante, dont la glycosurie suivait une évolution analogue au cycle menstruel, ont obtenu une amélioration de la glycosurie et une réapparition des règles par l'emploi de la folliculine.

F. Rathery et Rudolf, en étudiant systématiquement l'action combinée de l'insuline et de la folliculine chez les diabétiques, reconnaissent qur la folliculine paraît bien, chez certains sujets, influencer le métabolisme des glucides. Mais il s'agirait là de faits complexes, dont le mécanisme n'apparaît pas simple ; on peut penser qu'un certain équilibre entre les deux hormones est nécessaire pour assurer un fonctionnement normal du métabolisme des hydrates de carbone.

4. **Extrait testiculaire.** — Cornil et Paillas obtiennent chez dix diabétiques, après une injection unique le matin à jeun de 10 centimètres cubes d'extrait, correspondant à 10 grammes de testicule frais, un abaissement marqué de la glycémie. Utilisant cet extrait pour traiter cinq diabétiques (une injection intramusculaire chaque jour pendant une semaine), ils obtiennent dans quatre cas un résultat favorable.

Odjo de Granda note également des résultats favorables.

5. **Extrait hépatique.** — L'extrait de foie préparé suivant la méthode de Whipple dans le traitement de l'anémie, déterminerait, pour Joslin, une chute de la glycémie ; 150 grammes de foie équivaudraient à 10 ou 15 unités d'insuline.

Nous avons utilisé le foie chez certains diabétiques sans obtenir aucun résultat net.

De ces diverses thérapeutiques, qui s'efforcent d'améliorer le trouble glucidique par l'emploi d'hormones hypoglycémiantes, nous rapprocherons celles qui se proposent, au contraire, de *supprimer les hormones hyperglycémiantes.*

1° C'est ainsi que Donati, en *énervant les surrénales*, a obtenu une amélioration du diabète qui se maintint partiellement pendant des années ; Langeron et Desplats, ayant eu recours à la *radiothérapie des surrénales*, ont observé un certain abaissement de la glycémie et de la glycosurie.

2° C'est ainsi que l'*hypophysectomie* pratiquée chez des diabétiques acromégaliques a déterminé une guérison ou tout au moins une amélioration importante dans le cas de Walton, Ellis, Yater, Cushing et Davidoff.

Chez des diabétiques insulino-résistants, ne présentant par ailleurs aucun signe d'hyperfonctionnement du lobe antérieur, la *radiothérapie de l'hypophyse* (Merle, Hutton, Rathery et Froment) et même l'*ablation du lobe antérieur* (Chabanier, Puech, Lobo-O'Nell et Lelu) a pu améliorer le diabète.

3° Enfin, dans le diabète accompagné de maladie de Basedow, tout traitement réduisant l'activité du corps thyroïde (*thyroïdectomie, radiothérapie, iodothérapie*) peut déterminer parallèlement une amélioration, parfois une guérison du diabète.

IV. — Les substances associées ou combinées à l'insuline (protamine-insuline et protamine-zinc-insuline).

Le but du traitement insulinique, chez le diabétique, est de fournir à l'organisme l'hormone pancréatique déficiente.

On admet, en général, que chez le sujet normal ou diabétique l'injection d'insuline provoque une chute de la glycémie, précédée ou non d'une courte phase d'hyperglycémie ; puis, au bout d'un temps variable, mais relativement assez court, la glycémie remonte au taux primitif.

La durée de la période d'hypoglycémie est variable. Sendrail, chez le sujet normal, donne le chiffre de soixante-cinq minutes pour le temps de chute et de cent quarante-trois minutes comme durée totale de la chute ; le retour à la normale s'ébauche au bout de la deuxième heure. Chez le diabétique, l'effet

hypoglycémiant dépend, pour beaucoup d'auteurs, de la dose prescrite, et il varie entre trois heures et huit heures ; en réalité il dépend surtout du malade lui-même, et il existe toujours pour nous un coefficient individuel qui joue un rôle capital.

Quoi qu'il en soit, deux faits essentiels doivent être retenus : d'une part, la brièveté d'action de l'hormone injectée, nécessitant souvent la multiplication des injections, ce qui constitue pour le malade une grande sujétion ; d'autre part, la rapidité d'action de l'insuline introduite dans l'organisme pouvant entraîner une réduction soudaine et rapide de l'hyperglycémie, et provoquer parfois des crises d'hypoglycémie. Aussi, bien des auteurs ont cherché à obtenir un produit dans lequel l'insuline, rendue plus ou moins partiellement insoluble, ne serait livrée à l'organisme que plus lentement et au fur et à mesure de ses besoins.

Les procédés préconisés pour *allonger le temps d'action de l'insuline* sont nombreux et divers.

Sans parler de procédés physiologiques tels que l'injection concomitante de rétropituitrine expérimentée par Werner et Mongino, citons un certain nombre de corps qu'on a essayé de combiner ou de mélanger à l'insuline pour la rendre insoluble : la gomme arabique (Burgess, Campbell, Osman, Payne et Poulton, De Jongh et Laqueur) ; la gélatine (Thiel, Ruhmann et Huger, Broun) ; la lécithine (Suranyi et Szalai) ; le tanin et les ferricyanures (Maxwell et Bischoff, Nitzesu et Sécareanu).

On a essayé également, mais avec des succès bien incertains, de mettre l'insuline en *suspension huileuse*, pensant ainsi retarder son absorption.

Leyton avait semblé obtenir des résultats satisfaisants, qui furent infirmés par M. Labbé, Boulin et Soulié ; mais Claus, Burkart, Strauch, appliquant à la préparation de l'insuline huileuse la méthode de Bernhardt et Strauch (émulsion d'une solution d'insuline dans l'huile d'olive ou de ricin grâce au méta-cholestérol et à la myricine), constatèrent, de même que Chabanier et Lobo-O'Nell, une certaine supériorité sur l'insuline ordinaire. Nous devons avouer que notre expérimentation personnelle nous a conduits à des résultats entièrement différents.

Deux associations, qui ont donné naissance à de nombreux travaux récents, et sur la nature desquelles on n'est nullement renseigné (certains auteurs pensent qu'elles constituent une véritable combinaison), retiendront surtout notre attention ; ce sont la *protamine-insuline* et la *protamine-zinc-insuline*.

A. **Protamine-insuline**. — Hagedorn, le premier, eut l'idée de réaliser un composé insulinique lentement diffusible dans les tissus en combinant l'insuline avec une solution de protamine. Après de nombreux essais et tâtonnements, il employa, en dernier lieu, une protamine préparée en partant du sperme de saumon (*Salmo iridius*). Le produit obtenu a un point iso-électrique approchant le *p*H des humeurs ; relativement insoluble, il est résorbé lentement et assure ainsi une arrivée continue et prolongée de l'insuline dans les tissus. Son maximum d'effet serait obtenu *six à dix heures* après l'injection sous-cutanée, et son action se terminerait au bout de *douze à dix-huit heures*. On conçoit l'avantage d'une telle préparation.

La prolongation de son action permet la réduction du nombre des injections et laisse le malade sous le contrôle de l'insuline pendant la nuit.

La lenteur de son action évite les fluctuations importantes de la glycémie qui, chez certains sujets, rendent délicate la pratique de l'insulinothérapie.

Mais cette protamine-insuline ne doit pas être mise en œuvre quand on veut obtenir une action rapide en présence d'un coma diabétique par exemple; elle n'est pas, non plus, à conseiller quand l'insuline ordinaire donne des résultats satisfaisants. Elle serait par contre tout à fait précieuse quand les sautes de la glycémie sont faciles et fréquentes, et elle trouverait son utilisation la meilleure en association avec l'insuline ordinaire, soit que l'on injecte cette dernière le matin et la protamine-insuline dans le cours de l'après-midi, soit encore que les deux variétés d'insuline soient injectées au même moment, le matin par exemple. L'insuline ordinaire, dans ce dernier cas, contrôle l'hyperglycémie post-prandiale, et son action se prolonge jusqu'à ce que le protaminate d'insuline entre en jeu ; l'action de celui-ci se prolonge alors tout le jour et une partie de la nuit.

La meilleure utilisation d'ensemble du pro-

duit actif aurait permis enfin à Hagedorn et ses collaborateurs d'employer des quantités moindres d'insuline dans le traitement de certains diabétiques, ce qui est un autre avantage, non négligeable, car l'insuline est un médicament cher.

Les résultats obtenus par les médecins danois ont été confirmés par de nombreux auteurs : en Amérique (Joslin; Root, White, Marble et Stolz; Sprague, Blum, Osterberg et Wilder; Allen ; Smith, etc.); au Canada (Kerr, Best, Campbell et Fletcher ; Rabinowitch et ses collaborateurs, etc.) ; en Angleterre (Lawrence et Asher; H.-P. Himsworth; Izod Bennett, Davis, Douglas Garner et Morton Gill) ; en Hollande (L.-H. Hulst et E.-H. Vogelenzung).

En France, les essais de cette insuline ont été beaucoup moins démonstratifs.

M. Labbé et Bonlin, ayant pu se procurer un peu du produit, ont publié le résultat de leurs recherches chez quatre malades ; ils reconnaissent que les résultats ne sont pas très concluants.

F. Rathery et De Traverse ont expérimenté assez largement l'une de ces combinaisons protamine-insuline, préparée au Danemark.

Cette préparation a toujours été très bien supportée par les malades ; des doses de 65 unités en une seule fois n'ont provoqué aucun signe d'intolérance. Elle s'est montrée, d'autre part, certainement très active ; les courbes de glycémie présentent souvent, mais pas toujours, une montée glycémique précoce, parfois assez intense, qui n'est pas spéciale à la protamine-insuline, car elle peut être constatée, quoique moins souvent, avec l'insuline ordinaire.

Il n'apparaît pas, cependant, que cette combinaison possède d'une façon constante la propriété de retarder les effets de l'insuline ; dans certains cas, son action sur la glycémie est aussi rapide que celle de l'insuline ordinaire.

L'association insuline ordinaire et insuline-protamine, réservant celle-ci aux périodes vespérales et nocturnes, et celle-là aux périodes diurnes, comme le conseillent certains auteurs, peut être une des indications de son emploi, mais nous pensons qu'on doit obtenir mieux encore que cette association des deux insulines, qui ne constitue qu'un avantage de peu d'importance et qui est réservée à certains cas très particuliers.

La préparation protamine-insuline nous paraît, cependant, loin d'être dénuée d'intérêt, et il nous semble qu'il y a là une hypothèse de travail intéressante. On ne sait pas encore exactement ce qu'on peut attendre du produit, mais on a l'impression qu'il peut et doit être amélioré.

B. **Protamine-zinc-insuline.** — De nombreux travaux ont été publiés concernant l'action de *certains métaux* sur les effets biologiques de l'insuline.

Bertrand et Machebœuf (1926) ont montré que de petites quantités de *sels de cobalt ou de nickel* administrées en même temps que l'insuline augmentent la quantité de sucre dégradé chez le chien et le lapin. Rathery et Mlle Levina ont essayé cette médication chez l'homme ; ils ont obtenu chez quelques diabétiques des résultats encourageants, mais ils font remarquer qu'il s'agit là de travaux préliminaires et que, si l'amélioration chez certains sujets semble nette, elle n'a jamais été constante.

Maxwell et Bischoff (1935) ont constaté que l'addition de *chlorure de fer basique* à l'insuline augmentait son action sur la glycémie du rat et du lapin.

Fazekas et Himnick (1936) ont pu obtenir un retardement de l'hypoglycémie avec un *sel d'aluminium.*

Scott (1934) montra que la cristallisation de l'insuline peut être facilitée par l'addition, à une solution tamponnée d'insuline, de chlorures de zinc ou d'autres chlorures métalliques (nickel, cobalt ou cadmium). En collaboration avec Fischer (1935), il étudia surtout le rôle des *différents sels de zinc* sur l'action hypoglycémiante de l'insuline. Il démontra que l'addition de sels de zinc à l'insuline a pour effet de *retarder* l'action de cette dernière ; si l'on supprime le zinc, l'influence retardatrice disparaît. Il en est de même lorsque le sel de zinc est ajouté à l'association protamine-insuline ; le complexe ainsi obtenu, dénommé *protamine-zinc-insuline*, contient une très faible proportion de métal (1 milligramme de zinc pour 500 unités d'insuline). On est très loin ainsi des doses toxiques de ce corps : un individu soumis à un traitement insulinique comportant l'injection journalière de 100 unités de protamine-zinc-insuline pendant quatorze ans ne recevrait pas, en effet, un poids total de 1 gramme de zinc.

On ne peut donner actuellement une expli-

cation satisfaisante des changements notables constatés dans la propriété physiologique de l'insuline après l'addition de sels de zinc.

L'action hypoglycémiante du zinc semble devoir être exclue, car des injections de sulfate de zinc n'influenceraient pas la glycémie, et l'injection *séparée* d'insuline et de chlorure de zinc n'entraînerait pas de modifications des effets de l'insuline.

Joslin pense, avec C.-H. Best, que l'addition de zinc prolonge l'action de la protamine-insuline en libérant plus graduellement l'insuline.

Cette variété d'insuline est utilisée avec succès à l'étranger, mais en France elle n'a encore donné naissance qu'à quelques essais (F. Rathery et de Traverse, Broun). Elle présente les mêmes indications thérapeutiques que la protamine-insuline, ayant sur cette dernière les avantages suivants : survenue plus tardive du maximum d'effet (vers la quinzième heure après l'injection), durée d'action prolongée (vingt-quatre à trente heures).

Nous signalerons, enfin, que cette intervention des sels de zinc ne s'exerce pas seulement vis-à-vis de l'association insuline-protamine, et qu'on peut l'observer également vis-à-vis de la combinaison *insuline-gélatine* (Broun et Schwab).

Au terme de cette courte étude, nous retiendrons que le régime et l'insuline restent toujours la grande ressource thérapeutique dans le diabète.

Les médicaments hypoglycémiants d'origine végétale ou chimique ont une action trop inconstante pour que leur emploi se généralise ; de plus, certains d'entre eux sont doués d'un pouvoir toxique non négligeable.

Les extraits glandulaires hypoglycémiants n'apportent encore, dans l'état actuel de la science, qu'un faible appoint au traitement du diabète, mais il est légitime de les prescrire quand on éprouve de la difficulté à réduire un syndrome diabétique par l'insuline.

Les combinaisons de l'insuline à la protamine et à certains métaux (zinc en particulier) méritent enfin de retenir notre attention ; sans admettre avec Joslin que « la protamine-insuline constitue le plus notable progrès qui ait été effectué dans la thérapeutique du diabète depuis la découverte de l'insuline », il n'en reste pas moins qu'il y a là une hypothèse de travail intéressante.

EXPÉRIENCES SUR L'OXYGÉNOTHÉRAPIE

PAR

Léon BINET et Madeleine BOCHET

En présence d'un malade souffrant d'une dyspnée intense et présentant une cyanose accentuée, il n'est pas de médecin qui n'ait déploré en lui-même l'insuffisance des moyens thérapeutiques dont il dispose pour améliorer l'état de ce patient. Les travaux des dernières années — les recherches biologiques de laboratoire et les essais thérapeutiques au lit du malade — ont eu le mérite de remettre à l'ordre du jour le problème classique de l'oxygénothérapie. Nous voudrions, dans cet article, envisager un plaidoyer en faveur des inhalations de gaz oxygène.

1° *L'inhalation d'oxygène a sur la respiration des effets qui ne sauraient être discutés.*

Nous n'aborderons pas ici, parce qu'aujourd'hui indiscutable, l'efficacité du traitement de l'intoxication oxycarbonée par l'oxygénothérapie : tous les auteurs sont aujourd'hui d'accord pour reconnaître que l'inhalation d'oxygène peut dissocier la carboxyhémoglobine et, par conséquent, peut régénérer la valeur physiologique du globule rouge.

Moins connus peut-être sont les effets de l'inhalation d'oxygène : *a.* sur la teneur de l'oxygène dissous dans le sang ; *b.* sur la réserve d'oxygène contenue dans les sacs alvéolaires.

a. L'inhalation d'oxygène est capable d'élever indiscutablement le taux de l'oxygène dissous dans le plasma sanguin. Maurice Nicloux a souligné l'existence de ce phénomène et en a démontré toute l'importance.

b. Capitale est la notion de l'élévation du taux de l'oxygène alvéolaire sous l'influence des inhalations d'oxygène. On sait que, normalement, le taux de l'oxygène alvéolaire est de 14 p. 100 ; or les mesures démontrent un abaissement de ce chiffre chez les malades atteints de troubles respiratoires ; il n'est pas rare de trouver dans de tels cas un chiffre de 10 p. 100. Il importe donc de corriger cette chute de l'oxygène alvéolaire, et il est aisé d'obtenir, avec une thérapeutique d'inhalation bien

menée, des chiffres d'oxygène alvéolaire de 50 p. 100 d'oxygène (1).

2° *Il n'est pas opportun d'opposer, à la pratique des inhalations d'oxygène, la notion de la toxicité de l'oxygène pur.*

Certes, on ne saurait discuter l'existence d'un pouvoir toxique de l'oxygène pur. L'un de nous, avec Ch. Achard et A. Leblanc, y insistait en 1927, rapportant des faits expérimentaux réalisés dix ans auparavant (2). Nous avons souligné alors la bibliographie existante, et nous n'ignorons pas depuis, pour ne parler que de quelques travaux, les recherches de J.-P. Bounhiol et celles de A. Libbrecht et L. Massart. L'importance du problème est telle que nous n'hésitons pas à y revenir et à détailler quelques expériences nouvelles consacrées à l'étude de l'hyperoxémie ou hyperoxie, c'est-à-dire de l'état opposé à celui de l'anoxémie ou de l'anoxie, pour employer le mot moderne.

Nous avons observé le comportement de divers animaux (des souris blanches, des cobayes des pigeons, soumis à l'inhalation continue d'oxygène légèrement humidifié, à la pression atmosphérique, et à la concentration de 96 à 98 p. 100. L'entretien d'une telle atmosphère était réalisé à l'intérieur d'une cloche de verre d'une capacité de 20 litres environ, au moyen d'un obus d'oxygène muni d'un manodétendeur spécial (type de l'aviation) assurant nuit et jour un débit continu, parfaitement régulier.

La durée moyenne de survie a été, pour les souris, de cent quarante à cent cinquante heures ; celle des cobayes, de soixante à soixante-dix heures ; un pigeon s'est montré particulièrement résistant, dépassant le laps de temps de douze jours.

Quels que soient les animaux observés, nous avons noté des signes analogues : tolérance parfaite au début ; comportement et appétit normaux, mais avec une tendance à la léthargie, à un état de torpeur et de frilosité, alternant avec de courtes périodes d'activité. Le ralentissement du rythme respiratoire est un effet des plus manifestes de l'inhalation d'oxygène pur. Il a été enregistré dans tous les cas : il s'observe dès le début, déjà sensible, bien souvent, après une demi-heure, un quart d'heure, ou même après quelques minutes de traitement ; il s'accentue notablement après un séjour prolongé, et il n'est pas rare d'observer une réduction de plus de moitié du nombre des mouvements respiratoires après vingt-quatre ou quarante-huit heures, selon les espèces. Nous avons ainsi enregistré chez le cobaye, dont le rythme normal était de 100 environ, un rythme de 76, une heure après inhalation d'oxygène à 96 p. 100 ; de 68, quatre heures après ; de 58, douze heures après ; de 40, dix-huit heures après ; nous avons noté une réduction à 36 pendant la vingt-cinquième heure et jusqu'à 28 à la trente-septième heure. La torpeur s'accentue alors, et l'anorexie est fréquente. L'animal est le plus souvent immobile, pelotonné sur lui-même. Au bout d'un temps variable suivant la résistance individuelle et celle de l'espèce observée, l'animal paraît souffrir ; son rythme respiratoire s'accélère, revient au chiffre normal, et bientôt la respiration devient pénible, haletante, l'animal « cherche l'air » et finalement meurt asphyxié. L'examen histologique révèle, comme nous l'avons déjà signalé, une congestion diffuse intense des poumons et de tous les organes. Signalons, parmi les dosages biochimiques effectués au cours de nos dernières expériences, une élévation importante du taux du glutathion dans divers organes, particulièrement le foie, chez le cobaye sacrifié après un séjour de vingt-quatre heures dans l'oxygène et ne présentant aucun signe pathologique apparent. Ce fait noté au cours des inhalations d'oxygène pur peut être mis, nous semble-t-il, en opposition avec la chute du glutathion que nous avons observée par ailleurs avec E. Nematollahi et M.-V. Strumza, au cours de l'anoxémie.

D'autre part, et nous insistons à nouveau sur ce fait, un cobaye plongé huit heures dans l'air et seize heures par jour dans l'oxygène atteint une durée de survie de cent cinquante heures au lieu de soixante à soixante-dix dans l'oxygène continu. Si l'on inverse ce rythme, en faisant alterner huit heures d'oxygène avec seize heures d'air normal, la survie semble

(1) Chiffre noté chez les malades placés dans la tente à oxygène que nous décrivons plus loin.

(2) Ch. Achard, Léon Binet et A. Leblanc, Sur la mort en atmosphère suroxygénée (*C. R. de l'Acad. des sciences*, t. CLXXXIV, p. 771, 1927) ; Recherches sur les effets biologiques des milieux suroxygénés (*Journ. de physiol. et de path. gén.*, t. XXV, p. 489, 1927).

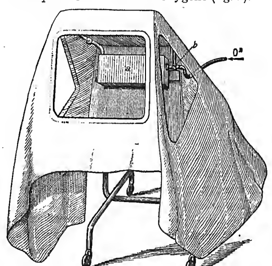
assurée, et l'on n'observe plus de trouble apparent dans l'état du cobaye.

Une diminution du taux de la concentration aboutit à un résultat analogue, et l'un de nous, avec M.-V. Strumza, a pu maintenir en vie des souris blanches pendant plusieurs semaines avec un taux d'oxygène légèrement inférieur à 80 p. 100.

Ces expériences sont suffisamment nettes pour imposer un taux d'oxygène modéré.

Toutes ces données nous ont conduits à mettre au point divers dispositifs pour l'inhalation d'oxygène, et nous avons enregistré, avec une tente simplifiée, des observations telles que nous croyons devoir la préconiser. Nous n'ignorons pas les dispositifs utilisés en France par certains collègues, ni les nombreux appareillages réalisés à l'étranger. Le cadre de cet article ne permet pas l'étude analytique de ces divers dispositifs. Nous voudrions montrer seulement qu'avec un dispositif simple et rapidement mis en œuvre on peut obtenir des résultats satisfaisants.

Rappelons brièvement les principales caractéristiques de notre tente à oxygène (fig. 1).



Tente à oxygène, modèle Binet Bochet (déposé chez Rainal frères) (fig. 1).
a, Boîte à glace ;
b, Trompe à gaz ;
O^2, Arrivée de l'oxygène contenu dans l'obus.

Un simple cabriolet de tissu imperméable, muni de larges fenêtres de rhodoïd, se dispose sur un cadre pliant, au chevet du patient ; un support mobile, réglable en hauteur et en direction, permet de l'adapter instantanément à tous les lits d'hôpitaux. La capacité de la tente se limite à la partie supérieure du corps du patient, pour éliminer une partie de la chaleur dégagée et réduire d'autre part la dépense préalable d'oxygène nécessaire à l'établissement de la concentration voulue.

Ainsi adaptée au lit, elle constitue une cabine analogue à certains dispositifs de l'aérostation, à l'intérieur de laquelle le malade peut se mouvoir, lire, dormir, s'alimenter, sans éprouver une impression d'isolement.

Le dispositif de conditionnement de l'atmosphère utilise la force vive du débit d'alimentation en oxygène pour réaliser une ventilation par brassage de l'atmosphère intérieure de la tente, sans recourir à une force motrice extérieure, telle que la moto-pompe électrique, dont on a signalé les inconvénients. Le courant gazeux, aspiré par le jet d'oxygène, est dirigé à la partie supérieure d'un bac à glace formant radiateur de fraîcheur au chevet du malade. Il est constamment rafraîchi par contact direct avec la glace, et débarrassé par condensation de l'excès de son humidité.

Les tentes qui utilisent un faible débit d'oxygène doivent être obligatoirement munies d'un dispositif capable d'absorber le gaz carbonique et nécessitent une surveillance particulière, aussi nous a-t-il paru préférable, pour des raisons de sécurité et de simplification de la mise en œuvre, d'adopter un débit moyen de 8 litres environ par minute et d'éviter en général l'emploi de la chaux sodée.

Nous rapporterons ici quelques observations des concentrations obtenues en oxygène et en gaz carbonique à l'intérieur de la tente dans de telles conditions (le cabriolet est disposé au chevet du malade ; le pan arrière de tissu imperméable ramené sur le traversin, les pans latéraux bordés sur les couvertures ; l'afflux d'oxygène d'une part, la ventilation assurée par la trompe, d'autre part, permettent ainsi d'obtenir et de maintenir une atmosphère de composition convenable).

Mesures des concentrations par l'analyse eudiométrique (appareil de Plantefol) :

OBSERVATION I. — Mlle X..., sujet normal.

	Débit.	Analyse après.	CO^2.	O^2.
Préalable.	8 litres à la minute.	30′	1,6 p. 100	58 p. 100
Moyen ..	7 —	50′	1,7 —	56 —

OBS. II. — M. X_2, malade asphyxique, quinze ans.

	Débit.	Analyse après.	CO^2.	O^2.
Préalable.	8 litres à la minute.	25′	1,7 p. 100	55 p. 100
Moyen ..	7 —	35′	1,7 —	55 —

OBS. III. — M. X_3, malade cyanosé adulte.

	Débit.	Analyse après.	CO^2.	O^2.
Préalable.	8 litres à la minute.	Autre	1,85 p. 100	50 p. 100
Moyen ..	7 —	séance	1,8 —	50 —

OBS. IV. — Malade chronique, soixante-quinze ans, femme.

	Débit.	Analyse après.	CO^2.	O^2.
Moyen ..	7 litres à la minute.	30′	1 p. 100	62 p. 100

OBS. V. — Malade X_5, homme.

	Débit.	Analyse après.	CO^2.	O^2.
Préalable.	7 litres à la minute.	30′	1,3 p. 100	50 p. 100
Moyen ..	7 —	60′	1,6 —	60 —

OBS. VI. — Malade X_6, femme.

	Débit.	Analyse après.	CO^2.	O^2.
Moyen ..	7 litres à la minute.	30′	1,3 p. 100	65 p. 100 environ

Dans ces différents cas, les concentrations en oxygène se sont maintenues entre 50 et 60 p. 100 ; celles en gaz carbonique, au-dessous de 2 p. 100. Ce taux moyen a été obtenu rapidement, sans qu'il soit nécessaire, comme dans les tentes de grande capacité, d'utiliser un débit préalable d'oxygène abondant.

D'autre part les mesures thermométriques et hygrométriques prouvent l'action efficace du dispositif de condensation et de refroidissement : température intérieure : 17 à 20° ; degré hygrométrique observé : 55 à 70 p. 100. Elles ont été souvent relevées avec un débit moyen de 7 litres à la minute, inférieur à celui que nous adoptons généralement.

En somme, la tente-cabriolet semble répondre aux conditions pratiques d'une utilisation courante ; la simplicité et la sécurité de sa mise en œuvre reçoivent l'approbation du personnel hospitalier. Son poids réduit, sa disposition pliante et démontable, groupant sous un volume peu encombrant l'appareillage complet, en facilitent le transport et l'utilisation. Enfin et surtout elle permet une oxygénothérapie efficace, grâce à la valeur des concentrations obtenues très rapidement.

LA PYRÉTOTHÉRAPIE DANS LES ARTHRITES GONOCOCCIQUES

PAR

Charles RICHET

I

Les médecins de notre génération qui lors de leur externat ou internat ont eu à soigner des malades atteints d'arthrites gonococciques gardent le souvenir de lésions terriblement tenaces nécessitant des mois d'hospitalisation, parfois rebelles à la thérapeutique, gardant une amyotrophie durable et souvent une ankylose définitive. Autrement dit, le pronostic fonctionnel de cette affection était considéré dans la majorité des cas comme grave. A l'heure actuelle, ayant été amené à voir un assez grand nombre de ces arthrites depuis quatre ans, nous pouvons écrire que le pronostic de ces arthropathies s'est notablement amélioré. La thérapeutique est le plus souvent rapidement efficace.

Parmi les médications qui ont fait leur preuve, nous croyons pouvoir mettre au premier rang la pyrétothérapie. Certes, cette méthode n'est pas nouvelle, et, comme nous l'avons écrit dans un travail précédent, il est probable que les contemporains de l'homme du Cro-Magnon ou du Néanderthal, si le gonocoque s'était déjà adapté à l'organisme humain, auraient soigné leurs arthrites gonococciques par la pyrétothérapie sous les espèces du cataplasme de feuilles sèches chauffées.

De même les injections par corps microbiens (nous ne voulons pas nous servir du mot détestable de vaccinothérapie) étaient, et avec succès, utilisées, sans qu'on soupçonnât que l'élément actif était la fièvre. On invoquait, et de bons auteurs invoquent encore, le choc. On suspectait la formation d'anticorps, spécifiques ou non, provoquée par cette injection

d'antigènes. Le propidon, par exemple, avait, longtemps avant qu'on ait parlé de pyrétothérapie, raccourci l'évolution d'un assez grand nombre d'arthrites gonococciques pseudo-phlegmoneuses. Mais, depuis que la pyrétothérapie est née, des méthodes multiples sont apparues qui, comme nous venons de le dire, ont modifié singulièrement le pronostic des arthrites gonococciques.

II

Très rapidement, reprenons la classification que nous avons adoptée pour les procédés de pyrétothérapie. Ils se groupent sous deux modalités différentes. *L'hyperthermie active*, celle que provoque dans l'organisme l'injection de corps microbiens ou de substances chimiques, car il y a réaction de l'organisme, et l'*hyperthermie passive*, celle que déterminent les procédés physiques, car l'organisme ne fait guère que recevoir passivement de l'énergie thermique ou électrique (qu'il transforme alors en chaleur).

Chaque méthode a ses avantages.

Avec les procédés physiques, on peut doser presque au dixième de degré l'intensité de la fièvre, dont la durée varie à la volonté du thérapeute.

Avec les procédés biologiques, on ne peut guère savoir si la température s'élèvera à 39°,5 ou à 40°,5, si elle durera trois heures ou huit heures.

Mais les procédés biologiques suscitent à égalité thermique une réaction de l'organisme plus considérable que ne le fait la seule pyrexie passive.

Les contre-indications sont la vieillesse, la cachexie, les insuffisances hépatiques ou rénales, les phlébites, l'insuffisance cardiaque. On peut pratiquer à la rigueur la pyrétothérapie pendant les règles, mais nous n'avons pas eu l'occasion de traiter des femmes enceintes.

III

Pyrétothérapie passive.

Méthode des bains chauds. — Elle a surtout été utilisée par Walinski et lui a donné de bons résultats. Nous ne l'avons pas employée dans les arthrites gonococciques, la réservant pour les salpingites. C'est une méthode qui est beaucoup plus choquante qu'on ne le croit. Un adulte sans tare et en bonne santé ne peut que difficilement rester dix minutes dans un bain à 41°. Si la température balnéaire n'est que de 40°, le malade tolère, mais avec peine, un séjour de quarante à cinquante minutes. La température du bain de 41°,5 ne doit pas, croyons-nous, être atteinte. Il convient de noter que l'équilibre entre la température du corps et celle du bain s'établit rapidement et que la température buccale n'est guère que de 2 à 5 dixièmes au-dessous de celle du bain.

Si l'on utilise cette méthode, susceptible de donner de bons résultats, il convient :

1° De faire surveiller par une infirmière les températures — celle du bain sera prise avec un thermomètre médical — et l'état général du malade;

2° De faire entrer le malade dans un bain à 38° et de réchauffer assez rapidement ce bain à 40°;

3° Au sortir du bain, envelopper le malade dans un peignoir chaud et le mettre si possible dans un lit chauffé.

Ondes courtes et Kettering hypertherm. — Dans les procédés physiques, ne retenons que les ondes courtes et le Kettering.

Les ondes courtes, nées aux États-Unis, sont maintenant surtout utilisées en Europe sous forme soit de pyrétothérapie locale, et au fond ce n'est que la vieille diathermie, soit de pyrétothérapie générale.

N'insistons pas sur la pyrétothérapie locale qui entre les mains de Stalphen et Auclair, de Surmont, etc. a donné de bons résultats. Elle est sans dangers. La pyrétothérapie générale exige une surveillance constante de l'appareil et du patient ; il faut faire boire aux malades de l'eau salée à 6 p. 1 000 ; les résultats sont d'autant meilleurs que la température est plus élevée et dure plus longtemps. Nous croyons, à l'encontre de nombreux auteurs, que la sagesse est de ne pas dépasser 40°.

Des accidents locaux (brûlures) et généraux ont été assez fréquemment signalés.

La plupart de ces remarques peuvent s'appliquer au Kettering hypertherm, très en vogue aux États-Unis, mais dont, à notre connaissance, il n'existe pas en Europe de modèle.

Le principe consiste à faire séjourner le sujet dans une enceinte chauffée et fermée,

de faible volume, où ne pénètre que de l'air conditionné et humide. On règle la température de l'enceinte, et la température du malade s'élève jusqu'au degré désiré.

La durée du séjour dans le Kettering ou le champ d'ondes courtes est variable de une heure et demie à sept ou huit heures. Le nombre de séances est variable de une à dix. Il y a une, deux ou trois séances par semaine.

Toutes ces données sont susceptibles de varier suivant les réactions du sujet, l'amélioration constatée, etc. Seul le spécialiste, en collaboration avec le médecin de médecine générale et assisté par une infirmière spécialisée, peut diriger un tel traitement.

On peut associer (Halphen et Auclair, auteurs américains) la pyrétothérapie ou diathermie locale à la pyrétothérapie générale. Cette méthode, difficile à appliquer, donne d'excellents résultats.

Nous avons, en effet, réuni les statistiques de très nombreux travaux américains et avons eu les chiffres suivants :

Les méthodes actuelles sont multiples; n'en retenons que trois. Les injections intraveineuses de T. A. B., de vaccin streptobacillaire de Nicolle (Dmelcos) par la voie intraveineuse également, et les injections intramusculaires d'huile soufrée pyrétogène.

Les injections intraveineuses de T. A. B. donnent d'excellents résultats. Nous leur reprochons d'être choquantes. On commence par un quart, puis un demi-centimètre cube, puis trois quarts de centimètre cube.

Les injections intraveineuses de streptobacilles ont une action thérapeutique comparable. Nous les avons très largement utilisées Elles sont peu choquantes. Nous commençon. par 225 millions de germes, puis 450, puis 625, etc., en augmentant en principe la dose; si le malade est fébrile nous commençons par 150 millions. Le médecin peut en effet être amené à augmenter ou à diminuer les doses schématiques. Nous pratiquons deux ou trois injections par semaine. Jamais nous n'avons fait dans ces arthropathies plus de six ou sept injections.

	NOMBRE DE CAS.	GUÉRISONS.	AMÉLIORATIONS.	ÉCHECS.
Arthrites aiguës	149	106	43	
Arthrites chroniques	55	16	37	2
Arthrites dont la nature aiguë ou chronique n'est pas spécifiée	36	12	12	12

Soit, pour ces 240 cas, 56 p. 100 de guérisons, 36 p. 100 d'améliorations et 8 p. 100 d'échecs.

De ces guérisons, certaines apparaissent dès la première séance, d'autres seulement à la troisième ou à la cinquième, ou à la huitième.

En général, il n'y a pas de séquelles. Quand il y a ankylose antérieure, on peut être amené à utiliser les procédés orthopédiques habituels.

IV

Pyrétothérapie active.

Procédés biologiques ou chimiques. — Ne parlons pas de la malariathérapie, qui fut largement utilisée par les auteurs allemands dans la gonococcie, et avec de nombreux succès. Elle est, pourtant et avec raison, abandonnée aujourd'hui. Ce ne pourrait être qu'un procédé d'exception.

Les injections intramusculaires d'huile soufrée à 1 p. 100 ou 2 p. 100 se font au début à dose de 2 centimètres cubes, puis de 3, puis de 5 centimètres cubes, etc. Elles déterminent une élévation thermique plus lente à apparaître, d'incubation parfois de seize à dix-huit heures, mais durant souvent vingt-quatre à trente-six heures, voire davantage. Elles fatiguent plus le malade que les injections intraveineuses de streptobacilles. Elles ne sont pas choquantes, mais elles sont douloureuses. Quatre à cinq jours d'intervalle sont nécessaires entre chaque injection. Si on n'obtient pas de guérison avec cinq ou six injections, chiffre que d'ailleurs nous n'avons jamais dépassé, il est, croyons-nous, inutile d'insister.

Il convient de noter que dans le commerce existent deux modes de préparation d'huile soufrée. L'un aboutit à l'huile soufrée pyré-

togène, la seule à utiliser. C'est donc elle qu'il conviendra de formuler. Nous avons d'abord employé une huile soufrée danoise, (sulfosine) et maintenant une huile soufrée de fabrication française (Huile soufrée Bisson).

Dans l'ensemble, le vaccin streptobacillaire nous a donné les meilleurs résultats, mais dans les formes chroniques, avec l'huile soufrée, on obtient des succès comparables.

Notons qu'entre les mains d'autres auteurs le pyrifer qui est une toxine colibacillaire, les injections de corps gonococciques par voie intraveineuse ou par la méthode de Basset-Poincloux ont donné des résultats excellents.

Avec le T. A. B., Miller et Lusk ont traité 8 malades. Très net dans certains cas, le succès le fut moins dans d'autres. Par contre, Fauvert a obtenu, sur 15 observations, 13 guérisons, ce qui est un résultat parfait.

Le vaccin antichancrelleux était utilisé par nous dès 1933, avec Facquet et Mme Davous, puis Dimitresco et Petrea publiaient 5 cas guéris par cette méthode. Nous reveniont à deux reprises sur la question avec Facques et Henry Netter, en 36 et en 37. Depuis, nous en avons observé d'autres cas, assez nombreux. Sur 22 malades, nous avons eu 12 très beaux succès et 5 améliorations notables aboutissant, mais moins vite, à la guérison. Chez 3 sujets l'amélioration ne fut que légère, et dans 2 cas l'allure de l'arthrite ne fut pas modifiée. Aucun ne fut aggravé.

Dans la moitié des cas, les malades sont sortis par guérison une, deux ou trois semaines après leur entrée, alors que les formes analogues exigent en général un ou plusieurs mois de traitement. Il est rare d'observer une ankylose ; l'atrophie musculaire est en général légère ou nulle.

Les formes qui guérissent le mieux et le plus vite sont les arthrites des grosses articulations ; par contre, les arthrites de la main et des doigts sont plus résistantes.

Quand il y a à la radio des signes de décalcification, les arthrites guérissent moins rapidement. De même les arthrites aiguës guérissent plus rapidement et mieux que les arthrites datant de plus de deux mois. A l'encontre de ce qu'on pourrait croire, l'amélioration n'est pas toujours parallèle à l'élévation et à la durée de la fièvre. De même sans que nous ayons pu en connaître la raison, certains sujets guérissent après un ou deux accès de fièvre, d'autres s'améliorent seulement et ont besoin de 4 ou 5 injections de Dmelcos pour guérir.

Il y a avantage, chaque fois que possible, à chauffer localement la lésion (diathermie, compresses électriques, bains de pieds ou de mains aussi chauds que possible). Cette pyrétothérapie locale peut être faite soit au moment de la fièvre, soit à d'autres moments. Cette thérapeutique n'en contre-indique aucune autre, sauf bien entendu les antipyrétiques. En particulier on peut avoir avantage à ponctionner une arthrite suppurée avant de pratiquer la pyrétothérapie. Elle n'en est que plus efficace.

Ajoutons, pour être complet, que cette pyrétothérapie par agent chimique ou biologique peut guérir non seulement les arthrites, mais encore les orchites, et améliorer dans une certaine mesure les salpingites. Par contre, elle est sans effet sur les métrites et sur les cervicites gonococciques. Au contraire, les procédés physiques guérissent dans la proportion de 60 à 90 p. 100 les blennorragies. Ils sont donc, sur ce point particulier, nettement supérieurs.

Voici, à titre d'exemples, quelques observations d'arthropathies gonococciques pyrétothérapisées.

Marcelle R..., vingt-cinq ans, soignée depuis plusieurs années pour métrite et salpingite à gonocoques, est prise le 3 septembre de douleurs polyarticulaires. Le 9 septembre, elle entre dans le service. Le genou gauche est gros, rouge, tuméfié, avec peau tendue et luisante. Il n'y a ni adénopathie, ni amyotrophie. Tout mouvement de l'articulation est impossible, et c'est sur un brancard que la malade entre dans le service. Tout essai de mobilisation arrache des cris à la malade. Les autres articulations douloureuses du poignet droit et temporo-maxillaires ne présentent pas de modifications physiques. Le diagnostic de mono-arthrite aiguë gonococcique est évident, et dès son entrée on injecte à la malade le Dmelcos (225 millions). Réaction fébrile normale faible, maximum 38°,8. Le lendemain matin, l'état de la malade est transformé. Elle se lève, pose le pied par terre, est surprise par le fait que la douleur a disparu, et nous pouvons lui faire faire le tour de la salle au pas de gymnastique sans provoquer de douleur. Tous les signes objectifs ont disparu. Seconde injection de 225 millions le 10 septembre, et la malade part, n'ayant séjourné que trois journées pleines dans le service. Ce fait, pour une arthrite aiguë gonococcique, est plus qu'exceptionnel.

Mlle R..., vingt-quatre ans, fille de salle, entre le 7 mars pour mono-arthrite de l'épaule droite très vrai-

semblablement gonococcique de par son allure et les antécédents de la malade. Tout mouvement spontané de l'article est impossible ; les mouvements passifs sont très limités et arrachent un gémissement à la malade dès qu'on essaye d'en provoquer l'amplitude un peu plus forte. L'épaule est chaude, un peu tendue et rosée.

Dès l'entrée, on lui fait une injection de 225 millions de germes. Cette injection ne détermine qu'une fièvre modérée de cinq heures à plus de 38° et de une heure et demie au-dessus de 39° (maximum : 39°,3). Amélioration nette, non complète. Les mouvements spontanés d'une certaine amplitude sont possibles. Deuxième injection de 335 millions de germes. Là encore, réaction légère, douze heures à plus de 38° avec un maximum de 38°,8. Malgré la faible intensité de cette réaction fébrile, la malade paraît complètement guérie de son arthrite. Tous les mouvements sont possibles, et la malade sort le 14 mars, sept jours après son entrée ; pourtant, quand la malade était entrée dans les salles, nous avions l'impression d'une arthrite sérieuse devant l'immobiliser au moins plusieurs semaines.

Rous., jeune femme de vingt-deux ans. Arthrite pseudo-phlegmoneuse du genou droit, avec douleurs du genou gauche et d'un doigt de la main droite ; début six jours auparavant ; ne peut marcher ; température 38°,8. La signature gonococcique est donnée par des antécédents de salpingite. Injection de Dmelcos (225 millions) : poussée fébrile à 39°,6, température supérieure à 38°,5 durant quatre heures ; pendant l'accès fébrile, les douleurs disparaissent, et le lendemain matin la malade peut courir dans la salle ; tous les signes physiques ont complètement disparu. Une deuxième injection, quarante-huit heures après la première, achève la guérison de la dactylite. Sort huit jours après son entrée.

Voici maintenant une observation d'arthralgie simple :

Mme V..., femme de ménage, trente-trois ans, entre dans le service le 7 août pour arthropathie des chevilles et des genoux, les douleurs ne s'accompagnent d'aucune réaction physique appréciable, mais la malade est subfébrile, 37°,5 - 37°,8. Elle est atteinte de métrite gonococcique. Depuis le mois de février, elle est soignée par le salicylate et d'autres analgésiques sans résultats appréciables. Première injection de Dmelcos, 225 millions le 10 août. Réaction très vive, huit heures à plus de 39° avec maximum 40°,5. Grosse amélioration articulaire. Seconde injection le 12 août, de 335 millions. Réaction moins vive, quatre heures à plus de 39° avec maximum à 40°. La malade est guérie en cinq jours de ses phénomènes articulaires qu'elle traînait depuis six mois.

Dans les deux cas suivant, la guérison fut plus lente à apparaître.

Roge., quarante-cinq ans. Arthrite pseudo-phlegmoneuse des deux poignets, hydarthrose du genou droit et arthralgies scapulaires ; température entre 38°,2 et 38°,5 ; métrite gonococcique chronique. Pas d'amélioration par le salicylate ; la courbe thermique atteint 39°,2. Cinq injections de Dmelcos amènent une amélioration progressive des arthropathies et le retour de la température à la normale. Disparition des signes inflammatoires locaux (il persiste un peu de douleur et d'ankylose) ; guérison des arthralgies scapulaires. La malade peut se lever et suivre un traitement dans le service de spécialité pour sa métrite qui n'a pas été guérie par la pyrétothérapie.

Gué..., jeune femme de seize ans. Arthrite pseudo-phlegmoneuse de la cheville gauche, contemporaine d'une vulvo-vaginite ; température à 38°. Non améliorée par un traitement salicylé. Quatre injections de Dmelcos amènent une guérison presque absolue, après une légère recrudescence des signes locaux et généraux à la suite de la première injection. La persistance d'une température supérieure à 37° et d'une légère élévation de la chaleur locale nécessiteront une cinquième injection.

Par contre, dans d'autres observations, l'amélioration, bien que certaine, resta incomplète.

Chaz., vingt-neuf ans, entre pour arthrite du genou gauche datant d'une dizaine de jours, avec réveil de l'écoulement d'une blennorragie ancienne. La température, qui est de 37°,8 à l'entrée, est restée au-dessus de 39° pendant six jours. Genou gauche tuméfié, chaud, douloureux, impotent ; une ponction retire 70 centimètres cubes de liquide jaunâtre, non purulent. En outre, atteintes plus discrètes de la cheville gauche, du genou et de la cheville droite, du cinquième doigt de la main droite (extension impossible). Trois injections de Dmelcos (trente-trois heures à plus de 38°,5 dont trois heures environ au-dessus de 40°) donnent une amélioration certaine (disparition de tout phénomène dans les deux chevilles et dans le genou droit), mais l'impotence du genou gauche reste importante (de minimes mouvements actifs sont cependant possibles) et la dactylite persiste. Une injection de 1 centimètre cube et demi de sulfosine (onze heures à plus de 38°,5, maximum 39°,7) n'amène pas de nouvelle amélioration.

Pr., jeune femme de dix-sept ans, anémiée, chétive, mauvais état général. Arthrite pseudo-phlegmoneuse du carpe et des doigts, avec flou articulaire et altérations osseuses ; présence de gono au prélèvement cervical. Quatre injections successives de Dmelcos ne déterminent pratiquement pas de fièvre (en tout cinq heures à plus de 38°,5 ; un seul crochet à 39°,8 durant moins d'une heure). Devant cet échec thérapeutique du Dmelcos, on fait une injection de 3 centimètres cubes de sulfosine, mais la température ne dépasse pas 38°,5 ; une nouvelle injection de 5 centimètres cubes de sulfosine détermine cette fois une grosse réaction (quarante-huit heures à plus de 38°,5, dont vingt-quatre environ à 39°,9). Transformation fonctionnelle complète en quarante-huit heures : les mouvements passifs sont possibles et toute douleur a disparu, la région est moins chaude, moins rouge, et la malade se considérant comme presque guérie quitte

volontairement l'hôpital, quoique de fait elle ne puisse encore bouger sa main.

En somme, cette arthrite pseudo-phlegmoneuse non améliorée par le Dmelcos, qui ne détermina pas de fièvre, a été très améliorée au contraire par la sulfosine lorsque celle-ci a provoqué une réaction fébrile.

V

Pathogénie.

Une constatation bactériologique est le point de départ de la pathogénie. *Le gonocoque est thermolabile.* Ce sont surtout les recherches de Carpenter, Boak, Ruth, Mucci et Warren qui l'ont démontré.

Résumons les recherches de ces auteurs sur 240 échantillons en disant que la température de 40° ne permet pas *in vitro* au gonocoque de se multiplier, que la température de 41° le tue *in vitro* entre sept et vingt heures, que celle de 42° le tue entre cinq et quinze heures. Cette thermolabilité n'est pas identique pour toutes les variétés. Certains sont plus résistants que d'autres; par contre, les gonocoques isolés dans les blennorragies conjugales ont l'un et l'autre une thermolabilité identique. On observe parfois dans un urètre deux races de gonocoques douées d'une thermolabilité différente.

Nous avons essayé de schématiser ainsi les pathogénies qui ont été invoquées pour expliquer la guérison des gonococcies par la chaleur.

Trois théories :

1° *La fièvre*, par le seul fait que la température s'élève, *suffit à détruire le gonocoque.* Comme preuves, citons l'expérience suivante de Boak, Carpenter, Mucci et Warren :

Chez 11 malades, on isole le gonocoque ; on étudie sa thermolabilité *in vitro* à 41°,5. On chauffe à cette même température les malades pendant le temps qui tue le gonocoque *in vitro*. Les 11 malades guérissent.

2° *C'est par action indirecte sur l'organisme qu'agit la fièvre.*

Comme preuve, remarquons que les arthropathies dues à des germes non thermolabiles sont améliorées ou guéries par la fièvre, et que souvent, par pyrétothérapie active, on guérit une complication gonococcique sans que la température rectale ait atteint 40°.

3° L'action de la fièvre est *double* et agit à la fois sur le gonocoque, dont elle *diminue la virulence*, et sur le terrain, dont elle *augmente les moyens de défense.*

Preuve : une autre expérience due à Carpenter et à ses collaborateurs. On « chauffe » des gonococciques une fraction du temps nécessaire pour tuer leur propre gonocoque isolé de l'urètre (un quart à trois quarts de ce temps). Des 9 malades ainsi traités, un certain nombre guérirent, ce qui montre que les deux éléments interviennent.

Ce fait est tout à fait en faveur de la théorie mixte.

On peut aller plus loin. Dans cette défense de l'organisme exaltée par la chaleur, on peut faire jouer un rôle : 1° à la défense générale ; 2° à la défense locale. La défense générale est l'élément le plus important, car, si on pratique une injection de Dmelcos ou d'huile soufrée à un blennorragique, la température des articulations des doigts ou de la main ne s'élève guère, et pourtant ces arthrites guérissent. Mais le rôle de la défense locale n'est pas négligeable, car ce sont justement ces arthrites qui guérissent le moins bien. D'autre part, l'adjonction de la pyrétothérathie locale est d'une grande utilité dans le traitement de ces localisations gonococciques.

LA SULFAMIDOCHRYSOÏDINE ENVISAGÉE COMME AGENT EXTERNE

PAR

Jean MADIER
Chirurgien des hôpitaux de Paris.

Tout récemment, en 1935, G. Domagk (1) découvrait la sulfamidochrysoïdine, qui est un dérivé azoïque doué de propriétés anti-infectieuses, très puissantes, possédant entre autres celle de protéger la souris contre des inoculations streptococciques mortelles pour les témoins.

D'action très efficace *in vivo*, ce corps a joui immédiatement d'une grande faveur et a été largement utilisé comme médicament interne (prontosil ou rubiazol), tandis qu'il ne donnait lieu à aucun essai clinique comme médicament externe; cela tenait peut-être à ce qu'on le considérait au premier abord, comme n'agissant pas par contact direct avec l'élément infectieux.

Or, voici que des faits nouveaux permettent peut-être d'en appeler de ce jugement défavorable et de reconnaître à la sulfamidochrysoïdine une indéniable action topique.

C'est Jaeger (2) qui semble être le premier à avoir rompu avec les idées couramment admises et à l'avoir utilisée en applications externes. Ses premiers résultats lui ont paru « surprenants », et il a persévéré.

Il a employé soit une solution à saturation dans un mélange à parties égales d'alcool et d'acétone, soit des pommades à des taux variant de 2 p. 100 à 20 p. 100. Son expérience a porté sur une centaine de cas comprenant : eczémas, psoriasis, dermatomycoses, furoncles, abcès de l'aisselle, mastites, phlegmons, brûlures, plaies accidentelles ou chirurgicales.

Sauf dans le psoriasis, les résultats ont été constamment favorables, et particulièrement brillants dans les dermatoses infectées (3).

(1) G. DOMAGK. *Deut. Mediz. Woch.*, 7 février 1935, n° 7, p. 250.

(2) JAEGER, *Deut. Mediz. Woch.* 1936, t. LXII, p. 1831.

(3) CUILLERET, *Société de dermatologie de Lyon*, 21 janvier 1937, in *Bull. de la Soc. franç. de derm. et syph.*, n° 4, avril 1937, a enregistré de bons résultats dans 20 cas d'affections dermatologiques. Il a employé soit une solution alcoolique, soit une pommade, soit une solution hydro-glycérinée à laquelle il donne la préférence.

La lecture de ce travail m'a incité à vérifier les affirmations de Jaeger et, d'après le résultat de mes observations, à envisager l'emploi plus étendu de la sulfamidochrysoïdine comme antiseptique chirurgical.

J'ai employé la sulfamidochrysoïdine sous forme de solution alcoolique à 5 p. 100 et de pommade également à 5 p. 100.

Mes essais ont été faits à l'ancien hôpital Beaujon et interrompus par sa fermeture ; aussi n'ai-je pu recueillir qu'un petit nombre d'observations. Malgré ce petit nombre, elles constituent un élément d'appréciation non négligeable ; elles confirment les dires de l'auteur allemand et justifient une application beaucoup plus étendue de la sulfamidochrysoïdine en applications externes.

Malgré l'autorité de Jaeger et étant donnée l'opinion admise jusqu'alors, mes premiers essais ont été assez réservés et se sont adressés à des affections mineures : furoncles, panaris.

Furoncles. — J'ai obtenu d'abord l'avortement d'un gros furoncle anthracoïde du menton par des badigeonnages biquotidiens avec la solution alcoolique.

OBSERVATION I. — Re... Gros furoncle anthracoïde du menton datant de plusieurs jours — volume d'une demi-prune — il n'y a pas encore de cratères apparents, mais seulement la tuméfaction inflammatoire. Badigeonnage deux fois par jour avec la solution de sulfamidochrysoïdine. Le sixième jour la tuméfaction a complètement disparu, il ne reste qu'une croûtelle qui se détache spontanément.

Panaris péri-unguéaux. — On sait combien cette petite infection est tenace, le sillon péri-unguéal suinte interminablement, la matrice peut être envahie. Plus tard, le suintement moins abondant se traduit par des croûtes, et enfin il peut persister pendant plusieurs semaines un bourrelet rouge et douloureux à la base de l'ongle.

Dans 2 cas, la guérison a été obtenue rapidement.

OBS. II. — St... Jeune femme. Panaris péri-unguéal du médius droit. Attouchements avec la solution, pansements à la pommade. Au bout de cinq jours, toute infection a disparu.

OBS. III. — Man... Homme, soixante ans. Panaris péri-unguéal du pouce gauche. Le bourrelet péri-

unguéal a été incisé sans donner issue à autre chose que du sang. L'infection persistant, on a proposé d'arracher l'ongle.

Attouchements avec la solution, qui pénètre largement dans le sillon péri-unguéal ; pansements à la pommade.

Au bout de huit jours, l'assèchement est complet ; la douleur a disparu, et il n'est plus question d'arracher l'ongle. Ultérieurement, le malade, assez indocile, a mis des pansements de sa fabrication et a vu se développer sur le pouce un eczéma sec, mais la rainure péri-unguéale et la matrice sont restées absolument sèches.

Panaris anthracoïdes.

Obs. IV. — Bai..., vingt-quatre ans. Panaris anthracoïde de la première phalange de l'auriculaire droit, avec lymphangite et œdème du dos de la main.

Bain de main et pansement à la pommade le premier jour ; puis pansements à la pommade seulement. Atténuation de la douleur. Le surlendemain, le cratère est ouvert, le bourbillon apparaît.

Le jour suivant, la plus grande partie du bourbillon peut être extirpée.

Quelques jours après, la plaie est en voie de cicatrisation.

Obs. V. — Chi..., trente-sept ans. Panaris anthracoïde de la première phalange de l'index droit. Furoncles du dos de la main. Lymphangite, douleurs dans tout le membre ; adénite peu développée.

Pansement à la pommade. Dès le lendemain, la douleur est calmée ; deux jours après, la lymphangite a disparu. Très peu de temps après, un petit bourbillon s'est éliminé et, au bout de huit jours, ce malade, qui était valet de chambre, pouvait faire son service sans pansement.

Donc, dans les deux cas, évolution très rapide vers la guérison.

Panaris.

Obs. VI. — Mme Cos..., trente-trois ans. Panaris de la pulpe de l'index droit. Au début, soulèvement de l'épiderme qui est abrasé, puis apparition d'un orifice profond par où on aperçoit la pulpe en voie de nécrose. Dès ce moment, badigeonnage quotidien du doigt avec la solution et pansement à la pommade. La douleur s'atténue rapidement, dès le premier pansement.

La rougeur et le gonflement diminuent et, sans incision, la pulpe nécrosée s'élimine facilement. Cicatrisation complète en moins d'un mois.

Obs. VII. — Mme Cos... (mère de la précédente), cinquante-deux ans. Panaris étendu du médius gauche.

Début par un soulèvement épidermique sur la pulpe, au-dessous duquel s'accumule une sérosité louche ; puis apparition sous cette phyctène d'une plaque de sphacèle grande comme pièce de 50 centimes. Tout le doigt est tuméfié, rouge, très douloureux ; il s'agit d'un panaris grave, étendu. Insomnies.

Badigeonnages quotidiens avec la solution ; pansement à la pommade.

Dès le lendemain, la douleur est très atténuée et le sommeil est possible.

La tuméfaction et la rougeur diminuent, mais il persiste de la rougeur à la deuxième phalange. Tandis que la pulpe sphacélée tend assez rapidement à s'éliminer et, en tout cas, à se séparer des tissus voisins qui ont un aspect bien vivace, il se fait à la deuxième phalange une ulcération qui laisse écouler du pus et par où s'élimine du tissu cellulaire sphacélé. Au bout d'un mois environ, la pulpe est en voie d'élimination avec la phalangette nécrosée. Au bout d'un mois et demi, la cicatrisation est presque terminée sans qu'on ait eu à intervenir et avec comme seule mutilation la perte de la phalangette.

J'ai encore employé les badigeonnages avec la solution et les pansements à la pommade, dans plusieurs cas d'escarres infectées, avec de bons résultats. Il ne m'a pas semblé que le traitement hâtât la cicatrisation, mais il faisait disparaître très rapidement douleur, lymphangite et suppuration. J'ai eu l'occasion, dans un cas, de constater une action surprenante sur un eczéma suintant infecté :

Obs. VIII. — Mme Bout..., soixante-huit ans. Volumineux abcès lymphangitique de la jambe et de la cuisse droite, consécutif à un eczéma infecté de la cheville.

Le placard d'eczéma dure depuis des années avec des alternatives d'amélioration.

Depuis dix jours, l'eczéma s'est aggravé, il est suintant, rouge et chaud, la lymphangite gagne progressivement tout le membre jusqu'à mi-cuisse, la température est à 39°-39°,5, la malade très fatiguée. Enfin, deux collections apparaissent à la face externe de la jambe, et à la face externe de la cuisse.

Ces deux collections sont incisées largement, donnant issue à une assez grande quantité de pus et montrant un tissu cellulaire largement nécrosé. Tout le membre est enduit de pommade. Or, et c'est là le résultat extraordinaire, le surlendemain l'eczéma suintant et infecté a complètement disparu ; la peau, colorée en brun foncé, est sèche et parfaitement lisse.

Voici donc un certain nombre d'infections chirurgicales, d'importance mineure, il est vrai, qui ont bénéficié très nettement du traitement.

Enhardi par ces premiers résultats, qui m'ont montré, entre autres choses, que la solution alcoolique de sulfamidochrysoïdine était bien tolérée par les tissus, je l'ai ensuite utilisée en injections dans le foyer de fractures exposées, infectées.

Obs. IX. — Id... Henri, quarante-cinq ans. Fracture ouverte de la jambe, restée fistuleuse et non consolidée. Suppuration assez abondante.

Injection quotidienne de sulfamidochrysoïdine dans deux trajets fistuleux. Au bout de huit à dix jours, la suppuration a beaucoup diminué, mais au bout de trois semaines elle n'est cependant pas tarie et la consolidation ne s'est pas faite. Évacué en raison de la fermeture de l'hôpital Beaujon.

J'ai su que ce blessé avait éliminé ultérieurement une ou deux grosses esquilles ; la consolidation n'a été suffisante pour marcher que cinq mois après.

OBS. X. — Hug... Georges, vingt ans. Fracas de la partie moyenne de la jambe gauche, perte de substance osseuse ayant nécessité une greffe secondairement. Ostéite et suppuration du fragment tibial supérieur menaçant la prise du greffon.

Injection quotidienne de solution dans le trajet fistuleux. Au bout de trois semaines, la suppuration est à peu près asséchée. Depuis ce moment, le blessé a été évacué et a guéri sans que le greffon ait été éliminé. Après redressement orthopédique de l'équinisme du pied, il a pu reprendre la marche sans béquilles et sans cannes.

OBS. XI. — Le Bour... Julien, quarante-cinq ans. Fracture largement exposée de la jambe droite. Suppuration ; élimination d'une très volumineuse esquille. La plaie se rétrécit peu à peu, mais la suppuration reste abondante. On sent au stylet de l'os nécrosé, et il n'y a aucune consolidation.

Il y a six semaines que l'accident est arrivé lorsqu'on commence le traitement par des injections de solution de sulfamidochrysoïdine.

Au bout de huit jours, la plaie est très rétrécie et suppure à peine ; au bout de douze jours, elle est fermée. Entre le douzième et le quinzième jour, la fracture est consolidée.

Ce résultat paraît tout simplement merveilleux ; mais, quelques jours après, une petite ulcération s'est de nouveau formée sur la cicatrice. Le stylet a pu déceler la présence d'un séquestre.

Un très léger suintement a persisté jusqu'à l'élimination de ce séquestre assez volumineux qui s'est faite trois mois plus tard. Ceci n'a pas empêché le blessé de reprendre l'usage de son membre. Il a pu quitter l'hôpital Beaujon à la fermeture et rentrer directement chez lui.

De ce petit nombre d'observations, on peut tirer plusieurs enseignements.

D'une manière générale, les applications externes de solutions ou de pommades contenant de la sulfamidochrysoïdine sont parfaitement tolérées. Elles n'ont donné ni douleur, ni irritation. D'autre part, il est évident que le médicament est actif même par voie externe.

Au point de vue de son action, il y a lieu de distinguer les deux groupes de lésions traitées. Les observations I à VIII ont trait à des lésions infectieuses superficielles (furoncles, anthrax, panaris) telles, pour la plupart, que celles qu'a traitées Jaeger.

Celui-ci écrit : « Ce qui surprend d'abord, c'est l'accélération du processus de la maladie, en cas de panaris ou de furoncle, par exemple. »

C'est, à mon avis, un des effets les plus frappants que cette accélération du processus, cette maturation rapide.

Suppuration, collection, élimination des tissus frappés de nécrose se font à un rythme inusité. Autre effet : l'atténuation rapide de la douleur qui m'a semblé particulièrement manifeste dans les panaris. Sans prêter au médicament des propriétés véritablement analgésiques, on peut expliquer cette atténuation de la douleur par la rapidité de la suppuration ; l'apparition de celle-ci s'accompagne en effet toujours d'une diminution des phénomènes douloureux.

Enfin, on peut voir un eczéma suintant, des folliculites rapidement asséchés. Je souscris donc entièrement pour cette catégorie d'infections aux conclusions de Jaeger qui écrit « Dans le groupe des affections dermatologiques infectieuses, nous n'avons pratiquement pas eu de cas réfractaires, mais, tout au contraire, un nombre important de guérisons inattendues. »

Les résultats des instillations de sulfamidochrysoïdine en solution alcoolique dans les foyers de fractures infectées doivent être envisagés avec plus de circonspection, en raison surtout du petit nombre de mes essais. Aussi, me bornerai-je aux constatations suivantes qui me paraissent indiscutables. Tout d'abord, innocuité des instillations ; puis, diminution importante et rapide de la suppuration — c'est le seul résultat de l'observation IX. Mais, dans l'observation X, on peut constater que cet effet a eu pour corollaire la conservation d'un greffon menacé d'élimination et la limitation des désordres à l'élimination d'un séquestre.

Dans l'observation XI, non seulement la suppuration a diminué au point de n'être plus qu'un suintement insignifiant, qui a même permis la fermeture passagère de la plaie, mais, de plus, la consolidation osseuse s'est produite entre le douzième et le quinzième jour après le début du traitement.

Ces faits doivent être considérés comme un encouragement à persévérer dans l'emploi local de la sulfamidochrysoïdine dans un plus grand nombre de cas, dans l'essai de solutions non alcooliques et de taux différents pour la-

vages ou irrigation continue, et dans l'étude de son mode d'action directe sur les tissus. A ce propos, il me semble qu'on ne peut pas comparer l'action bactéricide (nulle, comme nous l'avons vu) de la sulfamidochrysoïdine *in vitro* avec son action anti-infectieuse en application directe sur des tissus vivants.

On peut envisager qu'au contact de ces tissus congestionnés ou non une quantité non négligeable du médicament est absorbée et agit directement sur les éléments microbiens.

On peut encore se demander si le colorant azoïque n'agit pas indirectement en provoquant un important afflux leucocytaire.

Il n'y a, en tout cas, aucune contradiction entre le résultat expérimental sur les cultures *in vitro* et les résultats cliniques *en présence de tissus vivants*, et on peut admettre l'action efficace de la sulfamidochrysoïdine sans nécessité de passage par l'organisme.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Méningite chronique dans la maladie de Weil (spirochétose ictéro-hémorragique).

FRÉDÉRICK MURGATROYD (*British Medical Journal*, 2 janvier 1937, p. 7-11) publie un cas de maladie de Weil prolongé avec méningite de type progressif. Le premier signe d'invasion méningée apparut seulement quatre mois après le début de la maladie. Malgré sa longue durée, ni le sérum, ni le liquide céphalo-rachidien ne possédaient pratiquement de pouvoir agglutinant contre le germe infectant, pas plus que contre d'autres espèces de leptospire. L'inoculation au cobaye du liquide cérébro-spinal et de l'urine fit le diagnostic en montrant du leptospire respectivement jusqu'à la vingt-cinquième et la trente-troisième semaine après le début de la maladie. Celle-ci semblait continuer à progresser jusqu'à ce qu'un sérum antileptospirien fût administré.

L'auteur discute à propos de ce cas les manifestations méningées de la maladie de Weil. Il insiste sur le fait que l'ictère et le syndrome spécifique de la maladie peuvent manquer, et qu'il faut savoir penser à cette infection dans tous les cas de méningite et même d'hyperpyrexie dont la cause reste obscure.

FÉLIX-PIERRE MERKLEN.

Influence de l'huile de foie de morue sur la tuberculose expérimentale du cobaye.

YUKIO TSUGE (*The Journal of Oriental Medicine*, nov. 1936, vol. XXV, n° 5, p. 79) a étudié l'action prophylactique de l'huile de foie de morue sur la tuberculose expérimentale du cobaye en en injectant tous les deux jours pendant deux mois à des cobayes nouveau-nés sous la peau de l'aine droite, puis en faisant après un intervalle de deux semaines une inoculation intrapéritonéale de $0^{mg},1$ d'une culture de bacille de Koch. Alors que cette inoculation entraînait la mort de cinq témoins, les animaux traités à l'huile de foie de morue n'ont présenté au bout du même temps à l'autopsie qu'extrêmement peu de lésions. Dans les conditions indiquées, il existerait donc une résistance vis-à-vis de l'infection tuberculeuse des cobayes ayant reçu antérieurement de l'huile de foie de morue.

F.-P. MERKLEN.

Sur le mécanisme de la bradycardie adrénalinique.

MAX VERLOT (*Arch. internat. de pharmacodynamie et de thérapie*, 15 déc. 1936, vol. LIV, fasc. IV, p. 359-369), montre expérimentalement chez le chien, à l'aide de la technique de la tête isolée et perfusée uniquement reliée au tronc par les nerfs vagues-dépresseurs, que l'adrénaline n'excite pas d'une manière directe le centre cardio-modérateur vagal, pas plus qu'elle ne le sensibilise d'une manière spécifique vis-à-vis des excitations réflexes d'origine cardio-aortique ou sino-carotidienne. La bradycardie adrénalinique relève de multiples facteurs : stimulation par l'hypertension artérielle des zones barosensibles et réflexogènes cardio-aortiques et sino-carotidiennes ; sensibilisation par l'adrénaline des récepteurs barosensibles des zones vasosensibles réflexogènes ; sensibilisation par l'adrénaline de la périphérie cardiaque du système cardio-modérateur vagal ; sensibilisation par l'asphyxie ou l'anoxie (dues à l'apnée adrénalinique) du centre cardio-modérateur vagal vis-à-vis des excitants réflexes.

FÉLIX-PIERRE MERKLEN.

Influence de l'ésérine sur le système cardio-inhibiteur pneumo-gastrique.

MAX VERLOT (*Arch. internat. de pharmacodynamie et de thérapie*, 15 déc. 1936, vol. LIV, fasc. IV, p 370-375) montre chez le chien, par la technique de la tête isolée, perfusée et reliée à son tronc uniquement par les nerfs vagues-dépresseurs, que, si l'ésérine peut sensibiliser notablement le système cardio-modérateur vagal aux excitations réflexes d'origine sino-carotidienne ou cardio-aortique, cette sensibilisation porte non sur le centre vagal lui-même, mais sur les éléments périphériques du système cardio-modérateur pneumogastrique.

Ces faits ont une certaine importance du point de vue plus général de la nature même de l'excitation nerveuse au niveau du centre pneumogastrique et au niveau de la périphérie cardio-modératrice vagale.

On admet en effet, en général, que l'ésérine agit en entravant l'hydrolyse de l'acétylcholine, intermédiaire chimique des nerfs et synapses cholinergiques : les expériences de M. Verlot, si elles plaident en faveur de l'intervention de l'acétylcholine comme intermédiaire

chimique au niveau de la périphérie cardio-modératrice vagale, sont donc contraires à l'hypothèse d'une intervention chimique acétylcholinique au niveau du centre cardio-modérateur vagal lui-même. Elles tendent à faire rejeter la nature cholinergique des excitations nerveuses centrales, alors que certains physiologistes admettaient au contraire l'intervention de l'acétylcholine comme intermédiaire chimique au niveau des centres nerveux.

FÉLIX-PIERRE MERKLEN.

Stellectomie pour le traitement d'une névrose tachycardique.

L. GRAVIER, A. TOURNIAIRE et J. GONNET (*Lyon médical*, 18 octobre 1936) ont observé une femme de trente-sept ans, dont le rythme cardiaque restait habituellement modéré et à peine troublé par l'effort et qui présentait au cours de la période menstruelle des crises tachycardiques survenant alors brusquement à la suite d'un effort, d'un repas ou d'une émotion. Ces crises s'accompagnaient de symptômes fonctionnels extrêmement pénibles. En raison de l'échec des traitements sédatifs et endocriniens déjà essayés, une stellectomie droite est conseillée et réalisée. Le pouls se stabilise par la suite entre 85 et 95 ; quelques palpitations surviennent encore, mais aucun accès tachycardique.

M. POUMAILLOUX.

L'action de l'urine des femelles gravides sur des cobayes thymectomisés.

FR. KLEIN (*Bratisl. Lekarske Listy*, décembre 1936, n° 12, p. 535) a injecté, à raison de 2cc,3 par jour, de l'urine de femelles gravides à des cobayes normaux et à des cobayes thymectomisés. Les animaux étaient sacrifiés au bout d'un certain temps, et leurs principales glandes examinées. Les testicules des mâles thymectomisés étaient souvent plus lourds que ceux des mâles normaux ; aucune différence correspondante n'a été constatée chez les femelles. La thyroïde n'a été modifiée en aucun cas. Dans la rate, par contre, on a noté constamment *une atrophie des corps de Malpighi*, proportionnelle à la quantité d'urine injectée et plus intense chez les femelles.

M. POUMAILLOUX.

L'urine comme médicament.

L'extraction de la folliculine à partir des urines est aujourd'hui de pratique courante, mais personne encore n'avait songé à utiliser *directement* l'urine des femmes enceintes. C'est ce que semble avoir été le premier à faire R. TACHEZY (*Bratisl. Lek. Listy*, mars 1935, n° 3, p. 559). Il utilise l'urine de femmes enceintes en bonne santé, urine préalablement soumise à l'ébullition ; ce qui a le double avantage d'éviter toute contamination infectieuse et de supprimer le prolan, la folliculine étant thermo-stable. Cette urine, à raison de 100cc,3 par jour, est administrée sous forme de lavement, après un premier lavement évacuateur, aux femmes présentant des troubles menstruels. Le lavement est renouvelé cinq jours de suite.

La méthode a été appliquée dans 19 cas, 8 d'oligoménorrhée avec 7 succès, 4 cas d'aménorrhée secondaire et 2 d'hyperménorrhée avec résultats satisfaisants.

Comme le fait remarquer l'auteur, non sans humour, la méthode, si elle est peu élégante, utilise tout au moins un médicament de prix de revient nul !

M. POUMAILLOUX.

Le bulbe olfactif dans la poliomyélite expérimentale.

De nombreux expérimentateurs ont prouvé que le virus de la poliomyélite, instillé par voie nasale chez le singe *Rhesus* pénètre dans le système neurocentral par les nerfs et les bulbes olfactifs. A.-B. SABIN et P.-K. OLITSKY (*The Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 2 janvier 1937) se sont attachés à l'étude histologique des bulbes olfactifs chez les animaux inoculés avec le virus poliomyélitique. Les bulbes, prélevés à des dates différentes de la maladie, étaient fixés au Zerker, additionné d'acide acétique, inclus dans la paraffine et sectionnés transversalement à divers niveaux. Ils ont observé des lésions caractéristiques des bulbes olfactifs. Sur les bulbes prélevés quatre jours après l'injection, la couche externe des fibres nerveuses olfactives et la couche glomérulaire adjacente étaient infiltrées de façon diffuse par des polynucléaires, des mononucléaires et des lymphocytes. Les polynucléaires étaient également disséminés dans la lame granuleuse externe et la lame gélatineuse, c'est-à-dire les couches situées entre les glomérules et les cellules mitrales ; ces dernières, qui constituent le premier neurone olfactif, présentaient une nécrose avancée avec pycnose des noyaux, neuronophagie contrastant avec l'intégrité des cellules granuleuses internes au milieu desquelles elles se trouvent. Ces modifications, survenues quatre jours environ avant l'apparition des paralysies, ne s'accompagnent d'aucune lésion médullaire, mais de lésions diencéphaliques, mésencéphaliques et protubérentielles. Chez les singes examinés plus tardivement, après l'apparition des paralysies ou *post mortem*, on constatait une neuronophagie plus accentuée des cellules mitrales et une accentuation du processus inflammatoire périphérique avec infiltrations périvasculaires. Ces lésions ont été retrouvées à un degré plus ou moins accentué chez les 18 singes inoculés par voie nasale, parfois d'un seul côté ; elles manquaient chez des animaux immunisés inoculés par la même voie ; elles disparaissaient trois mois et demi après l'infection ; elles n'ont pas été retrouvées chez 13 animaux inoculés par d'autres voies.

L'intérêt de ces recherches est qu'elles démontrent la porte d'entrée olfactive du virus poliomyélitique dans l'infection expérimentale. Il serait intéressant de poursuivre ces recherches dans les cas mortels de poliomyélite chez l'homme, pour préciser la porte d'entrée du virus.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

ÉTAT PRÉSENT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTIBACTÉRIENNE PAR LES PRODUITS SULFAMIDÉS (AZOÏQUES OU NON AZOÏQUES)

PAR MM.

P. HARVIER et Marcel PERRAULT

Il nous a paru opportun de tâcher, dans un esprit d'impartiale critique, et en n'envisageant que le point de vue du médecin praticien, à discerner, dans l'état présent de la chimiothérapie par les corps sulfamidés, azoïques ou non azoïques, la part du certain et du douteux, du bien-fondé et du fragile, des avantages et des inconvénients.

Il y a à peu près trois ans maintenant que fut introduit en France le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. Dans la Revue Annuelle concernant la Thérapeutique en 1935, nous en signalions les surprenants résultats dans le traitement de l'érysipèle et de certaines affections streptococciques dues au streptocoque hémolytique.

Nous indiquions l'action possible sur les germes voisins. Nous signalions que, à l'instar d'autres chimiothérapies, alors que l'action *in vivo* était puissante et rapide, l'action *in vitro* semblait nulle. Déjà des cas de méningite otogène avaient été guéris par la nouvelle drogue, déjà des infections puerpérales. Nous écrivions que l'innocuité du produit paraissait complète, mises à part quelques réactions digestives pénibles. Tout au moins, disions-nous, n'a-t-on noté jusqu'ici aucune influence fâcheuse sur le rein, sur le foie, sur la peau, sur le sang. Et nous insistions sur la réserve avec laquelle il convenait d'accueillir ces différents faits.

* * *

Or, la question s'est compliquée et embrouillée comme à plaisir. A côté du produit coloré ont surgi des produits incolores (blancs plus exactement), dont les effets ne sont pas moins remarquables, et une lutte scientifico-commerciale a commencé entre produits colorés et produits blancs, les uns et les autres ne manquant pas de bons arguments en leur faveur et de reproches, apparemment justifiés, à l'encontre du concurrent.

L'action antistreptococcique, aussi bien chez l'animal d'expérience que chez l'homme, n'est plus à démontrer. Mais, chose curieuse, d'autres germes se sont révélés sensibles, moins, peut-être, les germes immédiatement voisins, tout au moins selon nos classifications actuelles, tels que pneumocoque ou staphylocoque, que des germes assez distants : cocci Gram négatif, méningocoques et gonocoques, mélitocoque, et même le colibacille et le bacille d'Éberth.

L'activité *in vitro* a été affirmée, du moins en ce qui concerne les produits blancs, qui trouvent là un titre de gloire et une raison de leur supériorité. On en a immédiatement déduit une action locale (par pommades, collutoires, liniments...) au cas d'infections de surface, cutanée ou muqueuse.

La diffusion au travers de la « barrière hémato-encéphalique » est formellement établie, et l'on a pu traiter ainsi avec succès des méningites purulentes graves.

La prophylaxie des infections puerpérales a été tentée, dont les résultats, diversement appréciés, semblent bons.

L'innocuité ne s'est pas absolument maintenue : on a observé des réactions fâcheuses, à la peau, aux yeux, à l'hémogramme.

Il nous a donc paru intéressant de faire le point.

* * *

Nous allons, d'abord, indiquer rapidement les caractéristiques des produits en usage, en signalant, d'après leurs zélés protagonistes, leurs avantages respectifs.

Nous donnerons ensuite, de façon analytique, les résultats obtenus dans diverses affections.

Nous citerons les principaux accidents observés.

Enfin nous donnerons les conclusions qui nous paraissent se dégager des faits actuellement connus.

A. — Les produits actuellement en usage sur le plan clinique.

Ils ressortissent à deux groupes : les *azoïques*, qui sont plus ou moins colorés, et les *sulfamidés non azoïques*, qui ne le sont pas. L'élément commun est la fonction sulfamide qui, disons-le tout de suite, semble, d'un presque commun accord, devoir être considérée comme le support de l'activité antibactérienne en général et antistreptococcique en particulier (1).

(1) Tout au moins était-ce admis jusqu'à ces tout derniers temps. Mais récemment Fourneau et ses collaborateurs ont insisté sur la valeur remarquable, non seulement comme antistreptococcique, *mais comme antimicrobien polyvalent*, particulièrement vis-à-vis du pneumocoque, d'un corps nouveau, *toujours soufré*, mais sulfoné et non pas sulfamidé (1399 F ou dipara-acétyl-amino-phényl-sulfone,

$CH^3CONH \langle \bigcirc \rangle SO^2 \langle \bigcirc \rangle NHCONH^3$.

Dans le même temps, en Angleterre, Buttle et ses collaborateurs notaient les mêmes résultats.

1° *La fonction azoïque* a pour support et pour symbole chimique la liaison directe par deux valences de deux atomes d'azote, ce qui s'écrit :

$$—N=N—$$

Le corps primitif, dû aux recherches anciennes de Hoerlein, aux travaux chimiques de Mietzsh et Klarer, et qui fut d'abord étudié expérimentalement et cliniquement par Domagk, était le chlorhydrate de sulfamidochrysoïdine, de formule :

$$SO^2NH^2\langle\quad\rangle N=N\langle\overset{NH^2}{\quad}\rangle NH^2, HCl.$$

Ce corps, introduit en France, expérimenté largement ici et dans divers pays étrangers, avait une belle couleur rouge qu'il communiquait aux humeurs de sujets traités. Les résultats obtenus avec lui étaient très bons et les inconvénients minimes : quelques rares cas d'accidents cutanés et peut-être sanguins (bien que la présence de noyaux benzéniques dans la molécule dût les faire particulièrement redouter), et surtout accidents digestifs, en particulier d'intolérance gastrique. Ces derniers faits, dus, semble-t-il, plus à l'acide chlorhydrique qu'au reste de la molécule, étaient fréquents, peut-être jusqu'à sept à huit fois sur dix et ne cédaient pas toujours à l'adjonction de bicarbonate de soude.

On a donc cherché à supprimer cet inconvénient sans modifier le reste de la molécule qui avait donné satisfaction. Et ainsi on recourut, en France, à l'Azoïque IV de Girard, expérimenté par Levaditi et Vaisman, et qui n'est autre que l'acide sulfamidophényl-azo-diamino-benzoïque, ou carboxy-sulfamido-chrysoïdine, dont la formule s'écrit :

$$SO^2NH^2\langle\quad\rangle N=N\langle\overset{NH^2}{\underset{COOH}{\quad}}\rangle NH^2.$$

Pour injections, on emploie le sel sodique.

On remarque que ce corps, toujours coloré, non plus en rouge mais en jaune ocre, et qui, par suite de réactions chimiques dans le détail desquelles nous ne pouvons entrer ici, *ne colore plus qu'à peine les urines* (ce qui, au début, inquiétait les malades et les médecins qui craignaient une non-absorption ou une rétention du produit), ne diffère que fort peu de la formule initiale. La fonction sulfamidée du noyau benzénique gauche est toujours à la même place, de même que les fonctions amines du noyau benzénique de droite.

Ce corps, vendu en spécialité, par une firme connue, est préconisé à la dose moyenne journalière de 8 à 10 comprimés à 0gr,20, soit en tout 2 grammes, cette dose pouvant être dépassée assez largement si besoin, mais ce besoin est rare, sinon exceptionnel.

2° *Les produits blancs, non azoïques,* sont dus aux travaux remarquables de M. Fourneau et de ses collaborateurs, en particulier M. et Mme Tréfouel, Nitti, Bovet. M. Fourneau, à qui l'on doit tant dans le domaine de la chimiothérapie, a, depuis longtemps, fait la synthèse d'un corps (1162 F) dont la formule :

$$SO^2NH^2\langle\quad\rangle NH^2$$

est, on le voit, singulièrement proche de la moitié gauche des corps azoïques.

Le 1162 F, ou para-amino-phényl-sulfamide, a reçu, dans les pays de langue anglaise, le nom de *sulfanilamide*, qui résume ses caractéristiques principales en soulignant la fonction sulfamide et la *proche parenté avec l'aniline*, dont la formule bien connue est C^6H^5-NH^2.

Or l'expérimentation a montré que, *in vitro* comme *in vivo*, l'action de la sulfanilamide (noyau 1162 de Fourneau) était puissante contre les streptocoques en premier lieu, et aussi contre d'autres germes, en particulier méningocoques et gonocoques.

D'autre part, l'expérimentation, dans le détail de laquelle nous ne saurions entrer ici, a montré que le mécanisme vraisemblable par lequel agissaient les composés azoïques ou les composés non azoïques, tels que le produit blanc plus complexe qu'est le 46 RP, ou benzyl-para-amino-phényl-sulfamide, de formule :

$$SO^2NH^2\langle\quad\rangle NH\text{-}CH^2\text{-}C^6H^5$$

consistait dans la libération de la partie sulfamidée, correspondant au 1162 (ce qui est d'ailleurs vigoureusement contesté par Gley et Girard, *Presse médicale*, 11 novembre 1936). C'est donc ce corps qui semble le plus logique à utiliser en clinique. Il l'a été assez peu en France, où la firme commerciale, dans les laboratoires de laquelle ont été créés et expérimentés les corps blancs, avait d'abord préféré sortir le 46 RP, beaucoup moins toxique, mais aussi beaucoup moins actif. A l'étranger, par contre, la sulfanilamide, le 1162 de Fourneau, étant du domaine public, a été copieusement exploitée sous différents noms, et l'on en peut ainsi juger les effets thérapeutiques et les

inconvénients possibles. Assez récemment, en France, la sulfanilamide a été mise dans le commerce sous deux noms différents.

46 RP ou 1162 F sont prescrits à la dose moyenne et courante de 6 à 8 comprimés à 0gr,50, soit 3 à 4 grammes par vingt-quatre heures.

3° *En conclusion*, trois corps principaux sont à la disposition des médecins praticiens français : un produit rouge, sulfamidé azoïque, et deux produits blancs, sulfamidés non azoïques, dont l'un n'est qu'un dérivé de l'autre, réputé tout d'abord (à tort), aussi actif, mais beaucoup moins toxique.

Produit coloré et produits blancs sont surtout destinés à être utilisés par voie buccale. Pris par cette voie, ils sont bien absorbés et bien éliminés, assez rapidement même. Fait intéressant, ils diffusent dans toutes les humeurs de l'organisme, *y compris le liquide céphalo-rachidien*. Il n'y a donc pas d'intérêt spécial, en principe, à porter les produits *in situ*. Cependant, pour les infections de surface, ont été proposés des topiques, pommades ou collutoires, dont on a l'impression qu'ils donnent d'appréciables résultats, que ces derniers soient dus à une action directe microbicide ou, comme il est plus vraisemblable, à une action d'un mécanisme plus subtil, faisant entrer en jeu des processus biologiques dépendant en grande partie de l'organisme infecté.

Dans tous les cas, il est vraisemblable, sinon entièrement démontré, qu'il y a action à partir du groupe sulfanilamide, que ce dernier soit apporté en nature ou qu'il prenne naissance à partir du corps initial, azoïque ou non.

Le mécanisme exact de cette action n'est pas connu, et l'on n'est aucunement assuré que le groupe sulfanilamide agisse en tant que tel d'une façon directe (1).

La toxicité de ces divers produits est faible chez l'animal d'expérience, et l'on sait d'ailleurs que le rapport entre la dose toxique et la dose thérapeutique est classiquement considéré comme des plus importants pour juger de la maniabilité d'une chimiothérapie.

Selon les animaux, cette toxicité présente quelques variations. Domagk a donné sans inconvénient 0gr,50 par kilogramme de sulfamidochrysoïdine à la souris. Fourneau a donné jusqu'à 1gr,50 de 1162 par kilogramme, et avec le 46 RP on a pu aller jusqu'à 10 grammes par kilogramme (chien, cobaye, rat, souris).

Il faut cependant compter avec les réactions propres à l'homme et surtout à l'homme malade. Il faut aussi se souvenir que la présence du noyau benzénique dans la molécule, la parenté avec l'aniline signalée plus haut, permettaient de prévoir que des accidents surviendraient dès que l'usage de ces drogues se généraliserait. Il y en a eu.

Il sert peu de dire qu'il ne s'agit pas d'intoxication, mais d'intolérance, pour user d'un vocable à la mode, et qui n'est qu'un euphémisme pour cacher notre ignorance du déterminisme de certains faits pathologiques.

Nous signalerons plus loin ces accidents qui, disons-le tout de suite, sont peu nombreux, par rapport à l'immense usage qu'on a fait des produits.

Les accidents, comme l'action thérapeutique, semblent liés à l'action de la sulfanilamide (2).

Il est donc capital de se demander s'il vaut mieux employer cette dernière en nature comme on l'a fait beaucoup à l'étranger, comme on tend à le faire de plus en plus en France. Nous tâcherons de répondre à cette question plus loin.

Il nous faut, dès maintenant, signaler un singulier paradoxe. Puisque l'expérimentation semble établir, *in vitro* comme *in vivo* (chez l'animal), que la sulfanilamide est l'élément essentiel, nécessaire et suffisant, il devrait être possible d'en obtenir de remarquables résultats avec des doses sinon minimes, du moins nettement plus faibles que celles des produits dont ce corps n'est qu'une partie constituante (les sulfamidés azoïques en particulier).

Or c'est l'inverse que l'on constate. Les doses préconisées, pour des résultats comparables dans des cas comparables, sont doubles pour la sulfanilamide. En effet, si le nombre des comprimés est le même, ceux des corps blancs sont titrés à 0gr,50, ceux des corps colorés à 0gr,20.

Aussi impressionnantes que soient les démonstrations du laboratoire, il y a là quelque chose contre quoi la théorie vient buter.

Le problème de la partie vraiment active et des modifications qu'elle peut subir dans l'intimité même des humeurs, des tissus, des cellules n'est pas encore résolu (3).

(1) La remarquable action des sulfones, si elle se confirme, semble même bien prouver le contraire.

(2) Il serait injuste toutefois de ne pas signaler que les 69 cas de morts (à la date du 5 novembre 1937, d'après le *Siècle médical* du 15 novembre 1937) récemment observés aux U. S. A. semblent dus à l'action du solvant employé, en l'espèce le diéthylène glycol.

(3) Dans une note présentée à l'Académie de médecine (22 juin 1937), R.-L. Mayer pense que le principe actif de la sulfamidochrysoïdine dans son action antistreptococcique est un corps hydroxylaminé se formant par oxydation intermédiaire de l'amine et non l'amine elle-même ; en effet, l'hydroxylamino-benzène-sulfamide est plus active *in vitro* que l'amine, et le dérivé nitré est plus actif *in vivo* que l'amine, car sa réduction en hydroxylamine est plus facile que la transformation de l'amine par oxydation en hydroxylamine. L'auteur était arrivé à de semblables conclusions concernant l'activité des arsénobenzènes.

B. — Les résultats obtenus dans diverses affections microbiennes.

1° Les streptococcies. — Nous ne ferons que rappeler rapidement les très remarquables résultats obtenus dans le traitement de l'érysipèle, qu'il s'agisse d'érysipèle de la face, d'érysipèle des membres ou d'érysipèle périombilical des nourrissons. Résultats d'abord signalés avec les azoïques, à l'étranger et en France dans le service du professeur Lemierre (Mémoires de R. Worms et Daum, *Bull. général de thérap.*, 1935, p. 289; de A. Meyer-Heine et P. Huguenin, *Presse médicale*, 28 mai 1936 ; Thèse de P. Huguenin, Paris, 1935), observés avec la même fidélité avec les produits blancs (H. Bloch-Michel, M. Conte et P. Durel, *Presse médicale*, 10 octobre 1936, et *Annales de médecine*, t. XLI, n° 1, janvier 1937, p. 61).

L'action porte sur la température, qui s'abaisse, en douze à vingt-quatre heures, de 40 à 36, et sur les signes généraux, vite améliorés ; puis sur la plaque, qui cesse de s'étendre et s'affaisse en quarante-huit heures en moyenne, les signes inflammatoires rétrocédant complètement vers le quatrième jour.

On peut dire que ces résultats sont pratiquement constants. L'érysipèle est une indication majeure, indiscutable de la chimiothérapie par les sulfamidés, azoïques ou non.

Les résultats obtenus dans la plupart des autres streptococcies sont beaucoup moins brillants ou, lorsqu'ils sont affirmés comme brillants, beaucoup plus discutables, lorsqu'on veut bien se pencher sur les faits avec esprit critique.

Si l'on envisage les septicémies médicales *indiscutables*, à l'exclusion des simples bactériémies qui sont tout autre chose, on constate qu'*aucun cas de guérison n'a été publié* dans les bulletins de la *Société médicale des hôpitaux de Paris* (1). Et pourtant on peut bien penser que les thérapeutes n'ont eu garde de négliger cette nouvelle arme qu'on leur offrait, parée de toutes les perfections désirables et qui avait fait ses preuves dans les streptococcémies expérimentales. Il y a loin, hélas ! de la souris à l'homme, et ce qui s'était passé pour les sels d'or, antistreptococciques de valeur expérimentalement, mais sans action perceptible de ce point de vue chez l'homme, se renouvelle pour les sulfamidés. Nous-mêmes avons, dans plusieurs cas de septicémies à streptocoques, prouvées par des hémocultures répétées et des localisations cliniques indiscutables, appliqué cette thérapeutique aussi bien par les corps colorés que par les corps blancs, avec des résultats toujours parfaitement nuls. Et nous parlons, bien entendu, de septicémies à streptocoque hémolytique et non de maladies d'Osler.

Dans les prospectus distribués par les fabricants de l'un et l'autre produit, on vante beaucoup l'*action préventive*, prouvée elle aussi expérimentalement — mais nous savons ce qu'en vaut l'aune. Ainsi serait-il utile, indispensable, disent les prospectus, de donner la médication à titre préventif dans les coryzas, les angines, la grippe, la scarlatine, le rhumatisme articulaire aigu, etc., toutes affections où le streptocoque peut jouer un rôle, soit comme agent responsable, soit comme germe de sortie, déterminant des complications secondaires.

Il est extrêmement difficile de se faire une opinion précise sur la valeur d'une telle méthode. Dans l'ensemble, il apparaît que l'ardente conviction des zélateurs se fonde plutôt sur des vues purement commerciales que sur des réalités scientifiques tangibles.

Des cas de guérison de pleurésies purulentes à streptocoque, d'otites et de mastoïdites, en particulier chez l'enfant (Tixier), ont été rapportés.

Le recul n'est pas suffisant pour apprécier l'action sur les streptococcies chirurgicales.

Quant au traitement et à la prévention des infections puerpérales, il semble d'après de nombreux travaux, tant étrangers (2) que français (statistique de Lacomme, en particulier, qui porte sur de nombreux cas et une longue durée), que les produits sulfamidés, azoïques ou non azoïques, soient capables de les assurer avec un pourcentage de succès impressionnant. Il faut cependant encore garder quelque réserve, et il est sans doute bon de ne pas prescrire *larga manu* les produits en question à toute femme sur le point d'accoucher. Un certain effort de discernement est nécessaire. Sans doute, celles pour lesquelles on a de bonnes raisons de redouter l'infection ont-elles plus à gagner qu'à perdre dans l'institution d'une médication préventive. Il n'en est pas de même des autres. Toutes les statistiques étrangères publient des « incidents » survenus dans ces conditions, incidents sur lesquels nous revien-

(1) Nous relevons dans la bibliographie de l'azoïque les cas de guérison publiés par Noyer-Dudognon et Labetoulle, *Gaz. méd. limousine*, novembre 1935 ; Chambon et Sollier, *Soc. de méd. de Nîmes*, 4 février 1936 ; Mlle Gayraud, Rivoire et Grinda, *Soc. de méd. et de climat. de Nice*, séance du 17 avril 1936 ; L. Nee, *La Normandie médicale*, octobre 1936 ; Barbary, *Arch. méd. d'Angers*, mars 1937.

(2) En particulier Colebrook et Kenny, *Lancet*, 6 juin 1936 ; Foulis et Barr, *Brit. Med. J.*, 27 février 1937, p. 163 ; Williams, *Lancet*, 11 juillet 1937. Colebrook, *Lancet*, 31 juillet 1937 ; Gibberd, *Brit. Med. J.*, 31 juillet 1937, et *Ibid.*, 9 octobre 1937.

drons. Ces incidents, on n'a pas le droit de les risquer inutilement sous le fallacieux prétexte qu'ils comptent peu en pourcentage.

En ce qui concerne tout particulièrement la prophylaxie des infections puerpérales, il nous paraît intéressant de donner un aperçu de la communication récente de Lacomme (travail du service du professeur Couvelaire, à la clinique Baudelocque), faite à la *Société d'obstétrique et de gynécologie de Paris*, séance du 7 juin 1937, et qui donne les résultats d'une année entière (1936) d'expérimentation. Cette expérimentation a été faite avec l'azoïque (chlorhydrate, 2 grammes par jour pendant cinq jours, jusqu'en novembre ; carboxy, 1gr,60 par jour pendant cinq jours, à partir de novembre). Toutes les femmes qui ont accouché par les voies naturelles (ou avorté) ont reçu le médicament par ingestion, dès leur entrée à la salle de travail. La statistique comparée « montre avec évidence que, dans l'ensemble, la proportion des infections a été notablement inférieure en 1936 à ce qu'elle avait été en moyenne dans les neuf années 1926-1934. Elle montre même que la mortalité par infection puerpérale franche contractée dans le service est tombée à zéro, tandis que, par contre, les phlébites, loin de participer à ce recul général, ont nettement augmenté ».

Lacomme ne signale pas d'incidents ou d'accidents semblant devoir être imputés au produit. Il pense que la prophylaxie a donné d'heureux résultats et qu'il ne s'est pas agi d'une variation du génie épidémique, ni de simples coïncidences. Cependant, il écrit fort sagement : « Je ne pense pas que l'on puisse, dès maintenant, conclure à l'efficacité de la méthode préventive expérimentée », et, tout en conservant d'encourageantes espérances et la volonté de persévérer, il réserve son jugement définitif dans l'attente d'une statistique plus étendue (M. Le Lorier demande un minimum de 10 000 cas). P.-B. Malet (*Thèse de Paris*, 1937) reprend la question et donne, après comparaison avec les chiffres d'autres services parisiens où l'on n'a pas fait de prophylaxie chimiothérapique, d'identiques et prudentes conclusions.

Dans la discussion qui suivit la communication de Lacomme, Le Lorier déclare, d'après l'étude de 2 000 premiers cas :

1° «La physionomie de mon service d'isolement est totalement modifiée...»; 2° «les phlébites sont plus nombreuses qu'avant le début de l'expérimentation ; elles sont en général bénignes, certaines très frustes, à peine ébauchées, mais avec une grande fréquence d'embolies *jusqu'ici bénignes* » ; 3° « je n'ai observé aucun incident, même léger, imputable à une action toxique ».

Il est curieux de relever cette augmentation très notable du nombre des phlébites, à mettre au passif de la méthode. Il est intéressant de noter que les auteurs n'ont eu à déplorer aucun accident toxique.

***

Enfin, chose curieuse, on possède d'assez nombreux cas de guérison de cette affection gravissime qu'est, en règle, la *méningite streptococcique*.

Déjà, il y a deux ans, nous signalions le cas de Caussé, Loiseau et Gisselbrecht (*Soc. laryng. hôp. de Paris*, 8 juillet 1935) [produit coloré, azoïque]. Depuis, on note ceux de Rouget et Vaidie (*Annales d'oto-laryngologie*, septembre 1936) [azoïque], Lallemant et Pollet (*Ibid.*) [azoïque + sérum de Vincent], Van Nieuvenhuysse (*Ibid.*) [azoïque + sérum de Vincent], le cas de Leroux-Robert [azoïque + sérum de Vincent] cité par F. Lemaître (*Ibid.*). A l'étranger, les cas de Thomas (*Proc. of the Royal Soc. Med.*, février 1937) [1162], Clayton et Lucas (*Brit. Med. J.*, 6 mars 1937) [sulfanilamide], Schwentker, Clason, Morgan, Lindsay et Long (*Bull. John's Hopkins*, avril 1937, p. 297) [sulfanilamide], Vitenson et Konstam (*Lancet*, 10 avril 1937 [sulfanilamide], Anderson (*J. A. M. A.*, 8 mai 1937) [azoïque, sulfanilamide], Frazer (*J. A. M. A.*, *Brit. Med. J.*, 15 mai 1937) [azoïque].

Tout récemment, MM. R. Martin et A. Delaunay (*Société de pédiatrie*, 15 juin 1937), rapportent un cas traité par le 1162 F où le médicament détermina une « véritable résurrection ». Signalons d'ailleurs, à titre documentaire, que par un curieux hasard, à cette communication de MM. R. Martin et Delaunay, faisait suite immédiatement, devant la même société, une communication de Clément et Mlle Salembiez qui avaient pu guérir 2 cas de méningites suppurées à streptocoques *uniquement par des ponctions lombaires répétées*. Ce sont là des cas exceptionnels. En règle, répétons-le, la méningite suppurée streptococcique est particulièrement grave, surtout si elle est d'origine otitique. Par conséquent, le précieux exemple des guérisons plus haut citées doit commander comme un devoir très pressant la mise en œuvre de la chimiothérapie sulfamidée (azoïque ou non, les deux, nous l'avons vu, ayant donné de bons résultats).

Est-il besoin de dire que le succès est loin d'être constant ? Il suffit qu'il existe assez souvent dans une affection par ailleurs meurtrière.

Dans leur Mémoire de *La Presse médicale* (6 octobre 1937, p. 1406), R. Martin et Delaunay indiquent qu'ils ont employé le sulfamide par voie buccale, à la dose, chez un enfant de huit ans, de 2 grammes, puis 3 grammes par jour. Schwenker et ses collaborateurs donnent, chez l'adulte, 5 grammes *per os*, et de plus ils ajoutent l'administration intrarachidienne de 15 à 20 centimètres cubes d'une solution physiologique saline de sulfamide à 8 p. 1 000, préparée extemporanément. *Mais cette introduction directe dans le liquide céphalo-rachidien ne semble pas nécessaire.* Le produit [sulfanilamide ou azoïque (cas de Lallemant et Pollet, où le liquide était coloré en rouge)], nous l'avons dit, et c'est surabondamment démontré (Fuller, Marshall, Proom), passe dans le liquide céphalo-rachidien où sa concentration est moindre que celle qu'il atteint dans le sang (moitié ou deux tiers environ, suivant les différents auteurs), mais de toute sorte largement suffisante à expliquer une action de présence directe.

La guérison, quand elle se produit, est rapide. Dans le cas de R. Martin et Delaunay, par exemple, l'enfant entre le 1er mai à l'hôpital avec le diagnostic erroné (par suite d'une erreur de laboratoire) de méningite méningococcique ; on le traite comme tel pendant trois jours avec du sérum antiméningococcique intrarachidien, mais de nouveaux examens de laboratoire rectifient le diagnostic ; le 4 mai, on commence le traitement sulfamidé, « le cas paraissant désespéré » ; le 8 mai, l'enfant est nettement mieux, et la rachicentèse ramène un liquide *stérile* et qui le demeurera désormais ; le 10 mai, la température est à 37°,4.

Mais ce qui est particulièrement intéressant, c'est que cette action thérapeutique si remarquable ne se borne pas aux méningites purulentes streptococciques. Elle s'adresse également aux méningites méningococciques, et probablement, si, comme il est vraisemblable, la chimiothérapie qui nous occupe ne diffère pas des chimiothérapies connues de façon essentielle, à toutes les méningites suppurées bactériennes : action vis-à-vis d'une certaine réaction de l'organisme plus que spécificité étiologique à strictement parler, comme il en est du novarsénobenzol, des iodures, du salicylate, etc.

2° Les méningococcies et gonococcies. — Les travaux expérimentaux de Buttle, Gray et Stephenson (*Lancet*, 1936, p. 1286), de Proom (*Lancet*, janvier 1937, p. 16), de Levaditi et Vaisman (*Soc. biol.*, 19 juin 1937), de Braham et Rosenthal (*J. A. M. A.*, 24 juillet 1937) ont montré l'efficacité des produits sulfamidés dans le traitement de la méningococcie expérimentale de la souris.

La méningite cérébro-spinale à méningocoques chez l'homme a été traitée avec succès par Proom et Buttle (*Lancet*, 13 mars 1937, p. 661), par Schwentker, Gelman et Long (*J. A. M. A.*, 24 avril 1937, n° 17) [sulfanilamide seule] Knights (*Brit. Med. J.*, 19 juin 1937), Béthoux, Gourdon et Rochedix (*Annales médico-chirurgicales*, 12 octobre 1937) [azoïque + sérum]. Armand-Delille, Lestocquoy, R. Tiffeneau, Wollinetz et J.-J. Meyer (*Soc. méd. hôp. Paris*, 29 octobre 1937, p. 1246) [sulfamide], B. Weill-Hallé, J.-J. Meyer et R. Tiffeneau (*Ibid.*, p. 1255) [sulfamide]. Dans ce journal même, R. Tiffeneau et J.-J. Meyer ont consacré (*Paris médical*, 18 septembre 1937) une revue générale au traitement de la méningite cérébro-spinale par le 1162 F.

Il nous paraît que ces essais encourageants méritent d'être poursuivis et étendus à toutes les méningites suppurées infectieuses. Répétons que la voie buccale est suffisante, les doses usuelles suffisantes également. Rien n'empêche évidemment le praticien d'associer à ce traitement le traitement classique, surtout lorsqu'il est réputé spécifique, comme la sérothérapie antiméningococcique dont on connaît au demeurant les incertitudes, les difficultés et les échecs (1).

***

La sulfanilamide a été appliquée au traitement de la blennorragie. Le point de départ semble avoir été l'action sur la méningococcie expérimentale, mais cette action a été vue également contre la gonococcie expérimentale, en particulier par Levaditi et Vaisman (*Presse médicale*, 29 septembre 1937), qui ont d'ailleurs expérimenté avec des azoïques.

Chez l'homme, il semble bien que jusqu'ici on ait surtout employé le 1162 F (2). Des doses fortes ont été nécessaires pour donner des résultats qui paraissent encourageants, mais mériteraient d'être confirmés plus amplement. Et enfin les « incidents » n'ont pas manqué, loin de là.

Reuter (*Med. Annals of district of Columbia*, 6 mai 1937, et *J. A. M. A.*, 17 juillet 1937) rapporte ses résultats sur 100 cas : 91 p. 100 de guérisons, ce qui est magnifique, et l'auteur ajoute, ce qui est moins encourageant : « La sulfanilamide

(1) Se reporter, à ce sujet, à la discussion récente à la Société médicale des hôpitaux de Paris, séance du 22 octobre 1937.

(2) Récemment on a utilisé, à cause des inconvénients de la sulfanilamide à grosses doses, les corps sulfonés (P. Durel, *Soc. de dermatologie*, 4 novembre 1937 ; Palazzoli et Bovet, *Ibid.* ; Heitz-Boyer et Nitti, *Ibid.*).

est en voie de produire autant de dégâts que de bien, à moins que ceux qui s'en servent n'adoptent quelques mesures pour la contrôler. »

Deeds et Colston (*J. A. M. A.*, 29 mai 1937) ont traité 47 malades. Chez 36, les gonocoques et l'écoulement urétral disparurent en moins de cinq jours. Chez 5, amélioration subjective avec persistance des gonocoques. Chez 3, aucune action. Chez 3, rechute par suite d'interruption prématurée du traitement (4gr,8 par jour de sulfanilamide pendant deux jours, 3gr,6 les trois jours suivants, 2gr,4 les huit derniers jours).

Grutz (*Manch. Med. Woch.*, 30 juillet 1937), Durel (*Annales des mal. vén.*, août 1937, nº 8), Anwyl-Davies (*Brit. Med. J.*, 11 septembre 1937), Erskine, Johnson et Lloyd (*Brit. Med. J.*, 18 septembre 1937), Hauschell et Whitby (*Brit. Med. J.*, 25 septembre 1937), Taut (*Bruxelles médical*, 3 octobre 1937), Herrold (*Urol. and. Cut. Rew.*, juillet 1937) apportent des résultats qui concordent avec les précédents.

R. Girard, P. Durel et L. Gallix (*Bulletin médical* du 2 octobre 1937, p. 651), donnent les résultats obtenus avec le « para-amino-phényl-sulfamide donné par voie exclusivement buccale dans la blennorragie masculine et féminine ». Voici la technique et le rythme du traitement : deux semaines de traitement à raison de 8 comprimés à 0gr,50 (4 grammes) par jour, la première semaine, et de 6 comprimés par jour la seconde ; repos de quelques jours ; reprise à 3 grammes (6 comprimés) par jour pendant dix jours. « C'est, disent les auteurs, un traitement de sécurité qui nous paraît utile pour obtenir un résultat parfait. »

Ils ajoutent : « Cette posologie concerne l'urétrite aiguë ou une grosse cervicite purulente. Parfois la dose de 8 comprimés par jour se montre trop importante, et il faut s'en tenir à 6. Des incidents peuvent, en effet, se rencontrer. Ces incidents (asthénie, céphalée, érythèmes, lipothymie, cyanose) paraissent liés à la dose. Ils sont beaucoup plus importants si l'on dépasse 6 grammes que lorsqu'on s'en tient à des doses journalières de 3 à 4 grammes. » On a relevé aussi la fréquence de la phosphaturie.

Sur 35 malades, les auteurs ont enregistré 29 bons résultats (quelques-uns « surprenants »), 3 médiocres, 3 échecs...

Chez 10 femmes, résultats également bons dans l'ensemble, avec cet avantage que, chez elles, le dérivé benzylé (beaucoup moins toxique) du 1162 F donnerait des résultats identiques, alors qu'il est inactif chez l'homme.

Les auteurs concluent *in fine* que « certainement la thérapeutique de la blennorragie s'engage ici dans une voie pleine de promesses..., cependant ce traitement doit n'être entrepris que sous une surveillance médicale active ».

De leur côté, R. Benda et M. Palazzoli (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. hôp. de Paris*, 29 oct. 1937, p. 1273) concluent *au danger des doses fortes* (ictères, asthénies graves et pâleur, cyanose, céphalées, etc.) et à l'*inefficacité des doses relativement faibles* employées seules. Ils pensent sortir de ce dilemme en conseillant l'emploi simultané du traitement local.

3° Affections diverses et disparates. — Il semble que les produits sulfamidés se soient montrés, expérimentalement ou sur le plan clinique, doués d'une certaine efficacité dans les *pneumococcies* (Rosenthal, *Public Health Rep.*, janvier et février 1937, p. 48 et 122, essais avec le 1162 F; Heintzelmann, Hudley et Mellon, *Amer. J. of Med. Sciences*, juin 1937, p. 193, et *J. A. M. A.*, 31 juillet 1937). Chez la souris, E. Fourneau, M. et Mme J. Tréfouel, Nitti et Bovet (*Acad. sciences*, 26 juillet 1937), poursuivant leurs essais sur des corps voisins, ont montré l'action particulièrement brillante de la di (*p*-acétyl-amino-phényl)- sulfone (1399 F) qui sera peut-être l'antipneumococcique idéal d'un proche avenir.

Les infections urinaires (*colibacilluries*) bénéficient peut-être du traitement par les sulfamidés, quoique les résultats publiés jusqu'ici n'entraînent guère la conviction.

Il en est de même en ce qui concerne les *infections typhiques* (Buttle et collaborateurs, *Lancet*, 20 mars 1937, chez la souris) ; les *brucelloses* (Coronat, *Lyon médical*, 28 juin 1936 ; Thévenet, *Lyon médical*, 13 décembre 1936 ; Berger et Schetz, *Med. Klin.*, 30 avril 1937 ; Béthoux, Gourdon et Rochedix, *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, 29 mai 1937, et nouvelle observation, 5 novembre 1937) ; *la gangrène gazeuse* (Harold et Bohlman, *J. A. M. A.*, 24 juillet 1937) ; *la fièvre quarte* (Van der Wielen, *Nederl. Tijds. v. Geneskunde*, 5 juin 1937, analysé *in J. A. M. A.*, 31 juillet 1937) ; *l'érythème induré* et *l'érythème noueux*, la *chorée de Sydenham*, etc., où l'on a essayé les sulfamidés, un peu au hasard le plus souvent.

Signalons l'action sur les moisissures qu'ont vue Fourneau et ses collaborateurs (*Soc. biol.*, 13 juin 1936).

C. — Incidents et accidents actuellement connus.

De l'étude de la formule chimique des produits ici envisagés, il était loisible de prévoir des accidents cutanés (dits de sensibilisation),

des accidents sanguins par inhibition de la granulocytogenèse (agranulocytose), des accidents de cyanose par sulfhémoglobinémie et méthémoglobinémie, des accidents oculaires.

Ces accidents n'ont pas manqué, dès qu'un usage un peu large des produits a eu lieu, ce qui s'est produit particulièrement en Amérique où une grande vogue a poussé les gens, sans même demander conseil à leur médecin, à user et abuser de la sulfanilamide. Au point que les journaux médicaux de là-bas se sont vus dans l'obligation de jeter un véritable cri d'alarme et de publier des mises en garde illustrées de listes copieuses d'accidents.

Ces accidents sont possibles avec les azoïques comme avec les non azoïques. Cependant, la dose intervenant certainement (ce qui, par parenthèse, est en contradiction formelle avec la théorie qui veut que ces accidents ne relèvent pas directement du toxique, mais du « terrain »), ils ont été incomparablement plus fréquents avec les sulfamidés non azoïques, qui apportent des doses au moins quatre fois plus fortes de toxique.

Il faut, en contre-partie, souligner combien le foie même taré, le rein même atteint de néphrite érysipélateuse (Lemierre) semblent peu sensibles à l'intoxication sulfamidée.

De même, si expérimentalement les divers produits peuvent déterminer, à doses considérables, au cours de l'intoxication chez l'animal, des phénomènes d'ordre neurologique, on n'en a noté aucun jusqu'ici chez l'homme, tout au moins de façon probante.

***

Accidents cutanés. — Cas de Sézary et Horowitz (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, 8 mai 1936, p. 767) [azoïque], de Peters et Havard (*Lancet*, 29 mai 1937), de L.-J. Frank (*J. A. M. A.*, 25 septembre 1937), de Goodman et Lévy (*Ibid.*), de Meuville et Archinard, de Monte Salvin, de Newman et Sharlit, de Schonberg (*Ibid.*), de Humphrey (*Brit. Med. J.*, 2 octobre 1937). accidents allant de l'urticaire généralisée au purpura, en passant par l'épidermo-dermite et les exanthèmes de divers types. La grande érythrodermie n'a pas encore été signalée.

Accidents sanguins. — Agranulocytose, cas de Young (*Brit. Med. J.*, 17 juillet 1937) [sulfanilamide], de Model (lettre au rédacteur en chef du *Brit. Med. J.*, 7 août 1937) [benzylsulfanilamide], de Borst (*Lancet*, 1937, p. 1519) [azoïque première manière].

Anémie, cas de Harvey et Janaway (*J. A. M. A.*, 3 juillet 1937, p. 12, anémie hémolytique aiguë, 3 cas, sulfanilamide), de Kohn (*Ibid.*), 25 septembre 1937).

Cyanose par sulfhémoglobinémie et méthémoglobinémie. — Cas de Colebrook et Kenny (1936), de Toulis et Barr, de Thomas cités par Discombe (*Lancet*, 13 mars 1937), de Paton et Eaton (*Lancet*, 15 mai 1937), d'Archer et Discombe (*Lancet*, 21 août 1937), de Dawidovicz (*Warszanskie Cz. Lek.*, 24 juin 1937), tous cas avec la sulfanilamide.

Voici ce qu'écrit Discombe : sur 7 malades ayant reçu plus de 5 grammes, 6 présentaient de la sulfhémoglobinémie à des degrés variables, 3 présentaient une cyanose marquée. Sur ces 7 malades, 4 *recevaient des doses fréquentes de sulfate de magnésium* ; parmi ceux-ci, 2 présentèrent de la cyanose, et 2 de la sulfhémoglobinémie. Les 7 malades ont d'ailleurs tous guéri.

La liaison avec l'administration concomitante de sulfate de magnésie ou de soude n'est pas absolument nécessaire, mais semble, on le voit, fréquente comme l'avaient déjà noté Colebrook et Kenny (d'après les travaux de Van den Bergh et Revers). *Du point de vue pratique, il ne faut donc absolument pas donner de sulfate de magnésie ou de soude aux sujets soumis au traitement par les corps sulfamidés que nous envisageons ici, et spécialement la sulfanilamide.*

« La cyanose provoquée par la sulfhémoglobine est spectaculaire et dramatique, mais heureusement elle ne comporte pas de conséquences vraiment fâcheuses »... sauf, bien entendu, chez les sujets anémiques.

Mais la sulfhémoglobinémie n'explique pas tous les accidents.

Il existe des cyanoses par méthémoglobinémie (Paton et Eaton), il est vrai, consécutives à l'absorption de doses élevées (12 à 24 grammes par jour pour Paton et Eaton), sauf peut-être chez certains sujets plus sensibles.

Le traitement de ces cyanoses consiste en administration d'oxygène dans les cas de méthémoglobinémie. Contre la sulfhémoglobinémie, dans les cas sévères, il faut recourir à la transfusion, l'oxygénothérapie étant inefficace.

Accidents oculaires. — Névrite optique (Bucy, *J. A. M. A.*, 25 septembre 1937).

Autres accidents. — Fièvre (Hagemon et Blake), nausées et vomissements (Peters et Hovard ; Whitby; Long et Bliss), diarrhée, vertiges, asthénie, céphalée, lipothymies, phosphaturie, acidose (Southworth, *Proc. Soc. for Exper. Biol. and Med.*, février 1937, p. 58), crise nitritoïde (Sézary et Horowitz), ictère (Benda et Palazzoli).

***

Il est évident que ces accidents ne représentent qu'un pourcentage médiocre par rapport au grand

nombre des malades traités, et que la plupart d'entre eux sont survenus à la suite de doses excessives chez des sujets mal surveillés. Il ne semble pas non plus y avoir eu jusqu'ici de cas de mort (1).

Il n'en reste pas moins que la connaissance des accidents possibles doit conduire à surveiller l'emploi des produits sulfamidés, azoïques ou non azoïques.

Nous écririons volontiers avec Colebrook (*Lancet*, 31 juillet 1937, p. 286) :

« Je n'ai pas du tout l'intention de donner à ces considérations (accidents possibles) une importance exagérée, ni de détourner les médecins de l'emploi de ces substances dans des circonstances appropriées ; mais je ne puis m'empêcher d'exprimer mes regrets de voir ces produits utilisés sans discrimination dans des buts préventifs, en dehors de toute évaluation des effets nocifs possibles, ou encore à titre curatif dans des infections dont on ne peut pas dire qu'elles seront influencées par eux. Certainement l'information que ces remèdes « ne sont dangereux à aucun degré » est indigne de la médecine du xxe siècle... »

Conclusion.

De grandes obscurités continuent d'exister sur presque tous les points que nous avons passé en revue.

Ce qui paraît assuré, c'est que la thérapeutique sulfamidée reconnaît deux indications formelles : l'*érysipèle*, streptococcie caractérisée par une réaction bien spéciale de l'organisme ; et les *méningites purulentes* quel qu'en soit le germe responsable, streptocoque surtout, mais aussi méningocoque. Il semble que, dès maintenant, on puisse conseiller formellement la mise en œuvre, dès le diagnostic clinique de méningite aiguë posé et en attendant les résultats du laboratoire, des produits sulfamidés, quitte à leur associer les thérapeutiques d'ordre biologique classiques, en particulier au cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques.

Moins formelles sont les indications suivantes : streptococcies localisées et pyogènes, quelle qu'en soit la localisation (abcès superficiel, lymphangites, pleurésies purulentes, mastoïdites...) ; streptococcies de surface, cutanée ou muqueuse.

Encore à l'étude le traitement de la blennorragie et la prévention de l'infection puerpérale. Tout au moins paraît-il non justifié de donner systématiquement avant l'accouchement normal, en milieu non infecté, chez une femme ne présentant pas de suspicion d'infection streptococcique, des drogues qui auraient les plus grandes chances d'être inutiles, qui ont la possibilité certaine d'être dangereuses par elles-mêmes et qui, de plus, par un mécanisme encore obscur, prédisposent à la phlébite. Encore à l'étude le traitement des septicémies vraies, avec jusqu'ici des résultats décevants.

Indications non justifiées, le traitement de diverses infections microbiennes tenté par-ci par-là sans grand souci de méthode. Non justifiée non plus, cette prophylaxie à la grosse qui risque de tuer par agranulocytose le sujet qu'on aura préservé (?) des complications du rhume de cerveau.

Ceci posé, quel médicament employer, le rouge ou le blanc ?

Nous avons dit quelles contradictions il était possible de relever dans les affirmations des tenants de l'un et de l'autre.

La sulfanilamide passe pour être la partie active, mais on est obligé d'en donner beaucoup plus. L'azoïque agit peut-être, comme le veulent Gley et Girard, en partie par ses propriétés tinctoriales (l'azoïque IV qui ne libère pas plus de sulfanilamide que l'azoïque primitif est beaucoup plus actif). Il n'agit peut-être que parce qu'il libère sa partie sulfanilamide, et il en faut peut-être moins parce qu'il ne la libère que petit à petit, dans l'intimité même des humeurs et des tissus.

Nous pensons que les deux produits sont bons. Il dépendra des convictions de chacun d'employer l'un ou l'autre. Cependant nous conseillons au praticien de réfléchir et de ne pas trop s'en remettre aux assurances des courtiers qui lui viennent présenter l'un ou l'autre produit, doué toujours de toutes les qualités. Il ne faut pas rejeter en bloc des thérapeutiques indispensables et puissantes, mais il en faut connaître les dangers et ne les appliquer qu'à bon escient, avec prudence et bon sens.

L'un des corps semble d'action plus douce, plus étalée. L'autre, d'action plus incisive et violente, avec sa contre-partie de réactions désagréables possibles. C'est ce dernier qui semblerait devoir l'emporter dans les cas d'urgence, comme le traitement des méningites suppurées, par exemple. Le premier conviendrait peut-être mieux aux traitements dits préventifs, si l'on croit devoir les mettre en œuvre, et surtout s'ils doivent durer longtemps.

Bibliographie succincte concernant la partie théorique :

La masse est considérable des travaux consacrés à la chimiothérapie sulfamidée. Nous ne pouvons ici

(1) Nous avons déjà dit que les 69 cas de morts survenus aux U. S. A., et dont la grande presse s'est fait l'écho, semblaient imputables au solvant employé et non à la sulfanilamide elle-même.

que donner quelques points de repère ou quelques travaux particulièrement marquants, où l'on trouvera une liste plus complète de références.

DOMAGK, Contribution à l'étude des affections bactériennes (*Deut. Med. Woch.*, février 1935, p. 250 ; *Zeit. f. Ang. Chem.*, 1935, p. 664).

LEVADITI et VAISMAN, *Ac. sciences*, 13 mai 1935 ; *Soc. biol.*, 4 décembre 1935.

J. et Mme J. TRÉFOUEL, NITTI et BOVET, *Soc. biol.*, 23 nov. 1935 ; *Presse médicale*, 1937, p. 839.

GOISSEDET, DESPOIS, GAILLIOT et MAYER, *Soc. biol.*, 14 mars 1936.

P. GLEY et GIRARD, *Presse médicale*, 1936, p. 1775.

BUTTLE, GRAY et STEPHENSON, *Lancet*, 6 nov. 1936, p. 1286.

COLEBROOK, BUTTLE et O'MEARA, *Lancet*, déc. 1936, p. 1323.

P. DUREL, *Soc. méd. Limoges*, 8 janvier 1937, *in Gaz. méd. lim.*, avril 1937.

NITTI et SIMON, *Paris médical*, 1937, p. 516.

Biologie médicale : numéro spécial, supplément 1937, contenant plusieurs articles de Goissedet et Despois, de Halpern, de Mayer, concernant l'étude chimique, la toxicité expérimentale, la chimiothérapie expérimentale antistreptococcique et son mécanisme d'action, avec bibliographie.

E. FOURNEAU, J. et Mme J. TRÉFOUEL, F. NITTI et D. BOVET, *Ac. méd.*, 5 octobre 1937.

LA CHIMIOTHÉRAPIE DU PALUDISME

PAR

Philippe DECOURT

On peut s'étonner de voir la part minime faite au paludisme dans l'enseignement officiel parisien. C'est une question que l'on n'a pas coutume de rencontrer dans le programme des concours, même à l'oral de l'internat. Pourtant, il n'est pas un médecin qui n'ait à soigner des paludéens dans sa clientèle, pas un service hospitalier dans lequel, une ou deux fois par mois au moins, une manifestation fébrile ne soulève le diagnostic de paludisme et parfois, ensuite, le problème de sa thérapeutique.

C'est pourtant aussi la maladie qui provoque à la fois la plus grande morbidité et la plus grande mortalité dans le monde. D'après les rapports officiels, le paludisme atteint 800 millions d'habitants sur la terre et provoque 3 millions de morts par an.

En France, le paludisme autochtone, très répandu et sévère jusqu'à la fin du XIXe siècle, a presque disparu depuis ; mais les rapports de plus en plus fréquents avec les régions tropicales ou méditerranéennes amènent, dans notre pays, un nombre toujours plus considérable de malades : européens ayant vécu ou voyagé dans des régions impaludées, ou indigènes de ces régions venus chercher du travail en France.

A ce titre, la thérapeutique du paludisme mérite d'être mieux connue du praticien français; d'autant plus que les progrès de la science ont apporté une véritable révolution dans ce domaine.

C'est à l'école chimique allemande que revient le mérite d'avoir ouvert la voie en découvrant les premiers produits synthétiques actifs dans le paludisme : la plasmochine et l'atébrine. L'école française, à qui revenait le mérite d'avoir isolé la quinine il y a cent ans, s'engagea rapidement dans l'étude des produits antipaludiques synthétiques.

Les écoles italienne et surtout anglo-saxonne apportèrent des contributions importantes à l'étude pharmacodynamique de ces nouveaux médicaments antipaludiques, et l'école clinique française étudia largement la thérapeutique nouvelle du paludisme chez l'homme.

Nous nous proposons de ne donner ici que des schémas thérapeutiques très simples, maintenant éprouvés sur une large échelle et susceptibles d'apporter une aide au praticien français. Mais, avant d'aborder la thérapeutique pratique, nous croyons nécessaire d'exposer brièvement quelques notions biologiques et pharmacodynamiques qui nous paraissent essentielles pour la compréhension des méthodes indiquées plus loin.

Bases biologiques de la chimiothérapie du paludisme.

Le paludisme est dû à l'évolution dans l'organisme humain de l'hématozoaire découvert par Laveran à Constantine, en 1880.

Le parasite du paludisme est un protozoaire qui, chez l'homme, vit essentiellement dans les globules rouges. Il peut se reproduire soit par simple division d'éléments asexués ou *schizontes*, soit par la réunion d'éléments sexués ou *gamètes* mâles et femelles.

Les schizontes grandissent à l'intérieur des globules rouges, prennent la forme de « corps en rosace » (ou *mérozoïtes*) qui se divisent en

cellules filles et font alors éclater les hématies qui les hébergent. L'éclatement (simultané pour une raison qui nous échappe) de tous les globules parasités, la libération brusque dans le milieu sanguin du contenu globulaire et des déchets parasitaires provoquent un phénomène de choc : l'accès palustre.

Les schizontes peuvent donner naissance à de nouveaux schizontes, et provoquer ainsi de nouveaux accès. Ceux-ci apparaissent suivant un rythme régulier, du moins au début de la maladie, qui diffère pour chacune des trois espèces d'hématozoaires rencontrés communément chez l'homme ; tous les deux jours dans la fièvre « tierce bénigne » due au *Plasmodium vivax*, tous les trois jours dans la « fièvre quarte » due au *Plasmodium malariæ*, presque tous les jours dans la « fièvre tierce maligne » ou «fièvre estivo-automnale» due au *Plasmodium falciparum*.

Après un certain nombre de divisions asexuées, on voit apparaître dans le sang des éléments sexués, ou gamètes, qui sont nés des schizontes. Ces gamètes, mâles et femelles, ne peuvent se féconder qu'à l'intérieur de l'anophèle, moustique vecteur du paludisme.

Chez l'homme, les gamètes peuvent rester longtemps dans le sang, attendant qu'un anophèle vienne par hasard les absorber et leur permettre de continuer leur cycle parasitaire. Mais jamais les gamètes ne peuvent se transformer en schizontes. De nombreux travaux paraissent considérer la persistance des gamètes, formes de résistance du parasite, comme la cause des rechutes. C'est là une erreur : *les gamètes ne jouent aucun rôle dans le déterminisme des rechutes et ne provoquent aucun trouble dans l'organisme humain*. Ceci est important du point de vue thérapeutique, car il est inutile, contrairement à ce que l'on voit trop souvent écrire, de chercher la destruction des gamètes lorsqu'on traite curativement un paludéen.

Les gamètes, par contre, constituent le seul élément susceptible de transmettre la maladie par l'intermédiaire de l'anophèle et, à ce titre, jouent un rôle capital en prophylaxie collective ; mais nous verrons plus loin qu'il est inutile, même dans ce cas, de les détruire, car il suffit de les rendre incapables de poursuivre leur cycle anophélien.

Pour plus de commodité, nous distinguons d'une part les *paludismes d'inoculation*, désignant ainsi l'ensemble des manifestation cliniques (fièvre de première invasion-accès) qui apparaissent pendant les quelques semaines suivant l'inoculation d'un plasmodium à l'homme par un anophèle, et d'autre part les *paludismes de rechute*. Cette distinction un peu schématique est nécessaire, car les paludismes récents et les paludismes anciens s'opposent par des caractères biologiques qui doivent commander la thérapeutique.

Un protozoaire, tel qu'un infusoire chez lequel il est facile d'observer le phénomène, se développe d'abord à un rythme rapide suivant une évolution strictement asexuée. Il possède alors ce que nous appelons un *potentiel schizogonique* élevé. Mais ce potentiel schizogonique ne tarde pas à diminuer, et les divisions asexuées se font de plus en plus rares. C'est à ce moment qu'apparaissent les éléments sexués. Pour reconquérir un potentiel schizogonique élevé, les protozoaires doivent ou bien repasser par le stade sexué, ou être transplantés (en microbiologie, on dit « repiqué ») sur un nouveau milieu.

Biologiquement, les paludismes d'inoculation ont pour caractéristique d'être produits par un parasite qui vient de réaliser son évolution sexuée dans le corps de l'anophèle infestant et se développe chez un sujet neuf pour lui. Sous l'effet de cette double action, passage par le stade sexué et sur nouveau sujet, l'hématozoaire vient d'acquérir un « potentiel schizogonique » élevé. A ce moment, les parasites se trouvent presque exclusivement dans le sang circulant sous forme de schizontes. Les accès se répètent régulièrement avec leur trois stades typiques : grands frissons, clocher thermique très élevé, sueurs abondantes.

C'est vers la troisième semaine environ de la maladie qu'apparaissent les gamètes, témoins de la diminution du potentiel schizogonique, en même temps que les accès tendent à devenir moins violents, moins réguliers, et à s'espacer peu à peu.

Après quelques semaines, le paludisme en est arrivé à la période des rechutes. A ce moment, le parasite, qui a résidé pendant une longue période dans l'organisme sans se développer et n'est pas passé par le stade sexué depuis longtemps, a un potentiel schizogonique faible. Les parasites ne se trouvent plus que rare-

ment dans le sang périphérique. Le paludisme doit alors être considéré comme une maladie à *foyer profond* et *poussées parasitémiques*, le foyer n'étant pas réduit à un territoire anatomique localisé, mais l'étant à un système particulier, le système réticulo-endothélial, et aux tissus qui président à la formation des cellules de ce système (1).

Les considérations biologiques précédentes sont importantes pour la conduite du traitement, car *les parasites sont d'autant plus sensibles à l'action médicamenteuse que leur potentiel schizogonique est plus élevé*, cette loi ne constituant d'ailleurs que l'application particulière à la thérapeutique antiparasitaire d'une loi plus générale que l'on peut formuler ainsi : *une cellule est d'autant plus fragile que sa reproduction est plus rapide* (2).

Dans les paludismes d'inoculation, les accès palustres, par leur violence et leur nombre, réclament un traitement énergique immédiat. En outre, les parasites possédant un potentiel schizogonique élevé sont très sensibles à la thérapeutique, et l'on peut alors escompter leur destruction totale.

Par contre, dans les paludismes de rechutes, les phénomènes morbides sont beaucoup moins alarmants, en même temps que les parasites sont devenus beaucoup plus résistants à la thérapeutique. La chimiothérapie doit alors s'efforcer de prévenir les rechutes par la création d'un état réfractaire artificiel qui vient renforcer l'immunité naturelle momentanément défaillante et stériliser la fonction de reproduction du parasite, sans chercher fatalement pour cela la destruction du parasite lui-même.

(1) En même temps, les produits libérés par la destruction parasitaire et globulaire, et plus spécialement la mélanine, provoquent une irritation du système réticulo-endothélial, irritation qui se traduit en particulier par la monocytose et a pour effet de provoquer une réaction immunisante de l'organisme : immunition non spécifique, qui n'est pas liée directement à la présence du parasite. Il en résulte un équilibre entre le parasite dont le potentiel schizogonique est faible et l'organisme dont la résistance à l'infestation parasitaire s'est accrue. Le parasite ne pourra retrouver une activité schizogonique suffisante pour provoquer un accès que si la résistance organique de son hôte fléchit sous l'influence de l'un des nombreux facteurs susceptibles de diminuer l'immunité (traumatisme, refroidissement, fatigue, maladies intercurrentes, etc.). L'immunition ne joue un grand rôle que chez les sujets ayant subi de nombreux paludismes au cours de longues années passées dans des régions impaludées. La diminution du potentiel schizogonique joue le principal rôle dans la disparition spontanée des accès palustres.

(2) Cette fragilité semble être parallèle à l'anabolisme cellulaire.

Action des principaux médicaments curatifs du paludisme.

Nous venons de poser les principes généraux qui, à notre avis, doivent régir la thérapeutique du paludisme et, d'une façon plus générale, la thérapeutique des maladies à protozoaires. Il nous reste à indiquer l'action des divers médicaments antipaludiques mis par la chimie à notre disposition. En effet, chacun d'entre eux agit très différemment sur les variétés et les formes parasitaires rencontrées chez l'homme.

La *quinine* (alcaloïde tiré de l'écorce du quinquina) possède une puissante action destructrice sur les schizontes (*action schizonticide*). Par contre, son action sur la fonction de reproduction asexuée (*action antischizogonique*) est faible. Comme la quinine arrive rarement à détruire tous les schizontes, il en résulte que les rechutes sont fréquentes, après traitement par la quinine seule, et qu'elle reste ainsi un médicament remarquable dans le traitement de l'accès palustre, mais plus symptomatique que réellement curatif.

La quinine est plus active en injections intramusculaires ou intraveineuses que par voie buccale. Les injections intramusculaires sont douloureuses et doivent être faites avec de grandes précautions d'asepsie ; les injections intraveineuses indiquées dans certains cas doivent être faites très prudemment.

La quinine est un médicament peu toxique, mais son emploi entraîne très souvent des troubles, d'ailleurs sans gravité, et dont les plus fréquents sont les vertiges et les bourdonnements d'oreilles. A doses suprathérapeutiques, elle peut provoquer des accidents oculaires (cécité) (3).

La *quinacrine* (dérivé de l'acridine) possède

(3) Citons brièvement des essais thérapeutiques tentés pour augmenter l'activité de la quinine. L'oxyacétylaminophénylarsinate de quinine, ou quinio-stovarsol, est considéré par certains auteurs comme plus actif que la quinine sur les schizontes des *P. vivax* et *malariæ*.

L'action du quinio-stovarsol est surtout manifeste sur l'état général des malades et sur les splénomégalies, qu'il fait régresser rapidement.

La résorcine aurait la propriété d'augmenter l'activité de la quinine et des autres alcaloïdes tirés de l'écorce du quinquina. L'association résorcine, alcaloïdes totaux du quinquina (quinimax) aurait la même action que la quinine, avec une posologie inférieure permettant ainsi d'éviter les troubles provoqués par la thérapeutique quininique habituelle.

une action schizonticide aussi puissante que celle de la quinine, mais légèrement moins rapide. Elle possède une action antischizogonique beaucoup plus grande que la quinine et qui se traduit par le fait que les rechutes du paludisme sont beaucoup plus rares après traitement par la quinacrine qu'après traitement par la quinine.

Les injections de quinacrine peuvent être faites par toutes les voies sans inconvénient. Elles ne sont pas douloureuses, de sorte que l'on peut utiliser facilement la voie sous-cutanée. Mais la quinacrine par injections n'est pas plus active que la quinacrine par voie buccale.

La toxicité de la quinacrine est très faible. Aux doses thérapeutiques, elle est mieux supportée que la quinine ; elle ne provoque pas de bourdonnements d'oreilles ni de vertiges, mais parfois de la céphalée. La quinacrine est un colorant jaune ; aussi colore-t-elle parfois très légèrement la peau, qui prend alors une teinte jaune *lumineux* qui ne doit pas être confondue avec un ictère. Cette coloration ne se voit guère que chez les sujets anémiques et reste d'ailleurs minime. On n'a jamais constaté de phénomènes de photo-sensibilisation. Contrairement à la quinine, la quinacrine ne déclenche pas des accès de fièvre bilieuse hémoglobinurique. La marge de tolérance de la quinacrine est très élevée. Aux doses suprathérapeutiques, la quinacrine peut provoquer des phénomènes de psychose passagers (1).

La *præquine* et la *rhodoquine* (sels synthétiques à noyau quinoléique) sont beaucoup plus toxiques que les produits précédents, mais actives à doses beaucoup plus faibles. En outre, la toxicité de ces deux produits porte sur des cellules très différentes : hématies pour la præquine (d'où formation de méthémoglobine et cyanose) — cellules nerveuses pour la rhodoquine (d'où vertiges, troubles du type cérébelleux) — de sorte qu'en associant ces deux produits les activités s'additionnent sans que la toxicité augmente proportionnellement. C'est cette association que l'on utilise généralement maintenant sous le nom de rodopréquine.

La posologie de ces produits est maintenant bien précisée, et il est curieux de remarquer ce fait paradoxal : depuis que l'emploi de ces médicaments, autrefois considérés comme très toxiques, a été correctement réglé, on n'a plus, malgré leur utilisation de plus en plus large, signalé aucun trouble, même minime, alors que l'utilisation de médicaments très peu toxiques, comme la quinine ou la quinacrine, entraîne parfois encore les légers inconvénients signalés plus haut. Pour la pratique, il suffit de connaître l'action de la rodopréquine aux doses thérapeutiques : à ces doses, elle est très peu schizonticide ; elle possède, par contre, un pouvoir antischizogonique très élevé, qui en fait un médicament précieux pour le traitement des rechutes.

(1) La quinacrine possède en outre une action spécifique sur les lamblias.

Nous n'avons indiqué que l'action sur les formes asexuées ; ce sont les seules, en effet, qui intéressent la thérapeutique curative, donc le médecin praticien européen. Pourtant, il est bon d'ajouter que la quinine possède une activité faible sur les gamètes de *Plasmodium vivax* et *malariæ*, nulle sur les gamètes de *Plasmodium falciparum*, forme la plus répandue et la plus grave du paludisme tropical, que la quinacrine possède une activité un peu plus élevée sur les gamètes, mais qui reste minime pour le *Plasmodium falciparum*, enfin que la rodopréquine est extrêmement active sur tous les gamètes, même pour les gamètes du *Plasmodium falciparum*.

La rodopréquine possède, en outre, une propriété particulière capitale pour la prophylaxie collective : une seule dose extrêmement minime ($0^{gr},02$) suffit, sans tuer les gamètes, à rendre ceux-ci incapables de se féconder à l'intérieur de l'anophèle et permet ainsi d'interrompre le cycle parasitaire anophélien.

* * *

Avec la quinine, la thérapeutique du paludisme a été surtout *symptomatique*. Elle est devenue *étiologique* avec l'apparition des médicaments synthétiques ; chaque forme de chaque variété parasitaire avait un médicament approprié qui devait être administré pour détruire le parasite correspondant. Ceci nécessitait des examens de sang successifs et une thérapeutique très compliquée pour un médecin non spécialisé.

Il nous est apparu que cette conception

étiologique de la thérapeutique du paludisme est non seulement inutile, mais ne correspond pas à la réalité : certaines formes parasitaires n'ont pas d'importance dans l'évolution de la maladie ; les formes parasitaires observées dans le sang périphérique ne correspondent souvent pas à celles qui persistent dans les capillaires viscéraux et sont les plus difficiles à atteindre ; l'action médicamenteuse est moins électivement spécifique qu'on ne l'a cru tout d'abord ; elle varie d'ailleurs considérablement avec l'évolution de la vie parasitaire au cours de son passage chez l'homme, le même médicament n'ayant pas toujours la même action sur la même forme de la même variété parasitaire ; enfin, elle doit viser plus les facultés de reproduction parasitaire que la vie même du parasite. C'est ainsi que nous avons été amenés à remplacer la conception étiologique par une conception *biologique* de la chimiothérapie palustre.

Nous espérons que ces quelques explications permettront de mieux comprendre les schémas thérapeutiques indiqués plus loin, et que *leur choix doit être basé beaucoup plus sur la clinique que sur la parasitologie.*

Schémas thérapeutiques.

Ils utilisent trois préparations synthétiques :

La *quinacrine* ;

La *rodopréquine* (association par parties égales de præquine et de rhodoquine) ;

La *prémaline* (association de 10 parties de quinacrine pour une partie de rodopréquine) ;

Et dans certains cas, la *quinine.*

Pour simplifier la prescription, quinacrine, rodopréquine, prémaline sont présentées sous forme de comprimés dosés de telle façon que la posologie journalière soit la même pour les trois médicaments (1).

En règle, la médication antipaludique doit être prescrite par voie buccale. On verra plus loin les cas particuliers dans lesquels il est préférable d'administrer la médication sous forme d'injections.

On prescrit chaque jour, pour les médicaments synthétiques :

Chez l'adulte	3 comprimés.
Chez l'enfant jusqu'à 1 an ...	1/2 comprimé.
De 1 an à 3 ans	1 comprimé.
De 3 ans à 6 ans	1 comprimé 1/2.
De 6 ans à 9 ans	2 comprimés.
De 9 ans à 12 ans	2 comprimés 1/2.
Au-dessus de 12 ans, comme chez l'adulte.............	3 comprimés.

On peut remarquer que la posologie est relativement plus élevée chez l'enfant jeune que chez l'adulte.

Deux précautions essentielles doivent toujours être prises lorsqu'on administre un traitement antipaludique, et dont l'oubli risque de provoquer des douleurs gastriques parfois extrêmement vives.

1° Il faut toujours faire absorber les médicaments *pendant les repas*, et si possible en plusieurs fois dans la journée ;

2° Les repas doivent comprendre une grande proportion de *féculents* (riz, pommes de terre, pâtes, etc.) lorsqu'on administre la quinacrine ou la prémaline.

Traitement type du paludisme d'inoculation. — Cliniquement, les «paludismes d'inoculation » se traduisent par des accès francs, typiques, avec les trois stades : frissons, chaleur, sueurs, nettement caractérisés, se succédant à intervalles réguliers.

Les primo-infestations se caractérisent, en outre, par la présence de nombreux schizontes et l'absence de gamètes pendant les premiers accès et leur rareté plus tard, par une splénomégalie minime et douloureuse. Au cours des réinfestations et des surinfestations, l'aspect parasitologique et splénique peut être mixte, mais l'aspect clinique reste le même.

Le traitement du paludisme d'inoculation comporte l'administration de :

Quinacrine *pendant cinq jours*, puis

Rodopréquine *pendant trois jours.*

La même thérapeutique peut être renouvelée une quinzaine de jours plus tard. D'une façon générale, nous nous contentons d'une seule cure, qui est le plus souvent suffisante si le paludisme a été traité précocement ; par exception, si des accès se reproduisent après un temps plus ou moins prolongé, nous appliquons le traitement du paludisme de rechute.

(1) Les comprimés de quinacrine sont dosés à 0gr,10 de produit actif par comprimé.

Les comprimés de rodopréquine contiennent 1 centigramme de produit actif, soit 0gr,005 de præquine et 0gr,005 de rhodoquine.

Les comprimés de prémaline contiennent 10 centigrammes de quinacrine et 1 centigramme de rodopréquine.

Traitement type du paludisme de rechute. — Les « paludismes de rechute » succèdent toujours à une *chute d'état réfractaire* dont on retrouve facilement la cause dans les vingt-quatre ou quarante-huit heures précédentes (grande fatigue, refroidissement, traumatisme, etc.) Les accès sont *atypiques*, souvent larvés (accès froids), *irréguliers* dans leur rythme et dans leur intensité. Ils sont *peu nombreux* et souvent même *isolés*.

Dans ce cas, on prescrit la **prémaline** :
Trois fois à deux jours d'intervalle, puis
Une fois par semaine pendant un mois, puis
Deux fois par mois pendant deux mois.

Cas particuliers. — Paludisme sévère. — On a vu que la quinine avait une action schizonticide très rapide, surtout lorsqu'elle est administrée sous forme d'injections. Cette action s'associe sans inconvénient à celle de la quinacrine. Dans le cas de paludisme sévère, il faut détruire le maximum de schizontes dans le minimum de temps ; on prescrira le « traitement type du paludisme d'inoculation » en pratiquant, en outre, pendant les *deux premiers jours*, des injections intramusculaires profondes de formiate de quinine aux doses suivantes :

Jusqu'à 2 ans..........	0gr,20	par jour.
De 2 à 6 ans	0gr,50	—
De 6 à 12 ans	1 gr.	—
Chez l'adulte...........	1gr,50 à 2 gr.	—

Sous l'action simultanée des deux médications schizonticides, les accès de fièvre s'interrompent dans un temps extrêmement court. Le traitement type est ensuite continué suivant la règle habituelle.

Dans le cas de paludisme comateux ou immédiatement alarmant, on pourra même administrer la quinine moitié par voie intramusculaire et moitié par voie intraveineuse. Pour cette dernière injection, la dose sera *très diluée* et poussée *très lentement* pour éviter des phénomènes de choc. On utilisera la quinacrine sous sa forme injectable (injections sous-cutanées).

Paludisme avec intolérance digestive. — Dans ce cas, on aura recours exclusivement aux formes injectables.

Pour la prémaline, on utilise la quinacrine injectable dont on dissout le sel avec la solution de rodopréquine injectable. Les doses à injecter sont les mêmes que par voie buccale.

Chez les enfants très jeunes, on remplacera les comprimés de quinacrine par des chocolatés de tannate de quinacrine, sel insipide (1 chocolaté correspond à 1 comprimé).

S'il s'agit d'un paludisme sévère, on utilisera de préférence les injections sous-cutanées de quinacrine.

Chez les femmes enceintes, la thérapeutique ne doit en rien être modifiée. Les médicaments synthétiques n'ont, d'ailleurs, aucune action sur l'utérus.

Dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, il ne faut jamais utiliser la quinine qui, même à doses faibles, risque de déclencher une nouvelle crise grave. On prescrira donc uniquement la quinacrine, qui n'offre pas les mêmes risques.

Rechutes avec accès nombreux. — Il peut arriver que les accès soient nombreux au cours des rechutes, surtout chez les anciens paludéens ayant eu peu d'accès au début de leur maladie. Il peut arriver aussi qu'un ancien paludéen soit atteint par un nouveau paludisme qui réveille le paludisme antérieur. Dans ces cas, nous commençons le traitement de la façon suivante :

Premier jour, prémaline ;
Deuxième jour, quinacrine ;
Troisième jour, quinacrine ;
Quatrième jour, quinacrine ;
Cinquième jour, prémaline.

Le traitement est ensuite continué comme pour les rechutes habituelles, c'est-à-dire : prémaline une fois par semaine pendant un mois, puis une fois tous les quinze jours pendant deux mois.

Protection individuelle.

Dans les régions fortement impaludées, on peut se protéger contre le paludisme en prenant de la quinacrine (aux mêmes doses journalières, soit 3 comprimés chez l'adulte), *une fois tous les cinq jours*. Une fois par mois, remplacer la quinacrine par la prémaline. On peut constater, chez les sujets anémiques et chez les femmes surtout, une légère coloration jaune de la peau. Cette prophylaxie peut être continuée pendant des mois sans inconvénient ;

toutefois, nous croyons préférable de la suspendre pendant les deux ou trois mois les moins impaludés de l'année.

Régions moyennement impaludées. — Faire la même prophylaxie à un rythme seulement hebdomadaire. Comme dans les cas précédents, remplacer une fois par mois la quinacrine par la prémaline.

Dans les régions faiblement impaludées, les risques étant faibles, il est inutile de suivre un traitement prophylactique. Il suffira de traiter immédiatement les malades, si par hasard des accès se produisent ; le paludisme est d'ailleurs devenu une maladie beaucoup moins dangereuse qu'autrefois lorsqu'on le traite suivant les méthodes indiquées plus haut.

Chimioprophylaxie collective.

Bien que la chimioprophylaxie collective n'intéresse pas directement le médecin résidant en France, les résultats maintenant obtenus sont tels qu'il ne peut les ignorer. C'est dans ce domaine que la chimiothérapie basée sur des conceptions nouvelles obtient les plus éclatants succès. La prophylaxie par la quinine nécessitait une administration quotidienne de médicaments et, de ce fait, était coûteuse, inapplicable ailleurs que dans une collectivité disciplinée comme l'armée, et se montrait cependant insuffisante dès que le paludisme devenait grave dans la région. La chimioprophylaxie nouvelle, empêchant l'évolution asexuée des schizontes dans l'organisme et leur transformation en gamètes (action dysgonique), rendant en outre stérile la conjonction des éléments sexués chez l'anophèle (action antisporogonique), coupe le cycle épidémique — homme malade — anophèle — homme sain — à la fois au départ et à l'arrivée. Une seule dose médicamenteuse hebdomadaire — puis décadaire et parfois ensuite bimensuelle — permet de suspendre rapidement une épidémie palustre, d'autant plus que le rythme très rare des distributions médicamenteuses permet d'appliquer sans difficulté la prophylaxie à des populations libres sans les gêner dans leur travail et sans les indisposer, et de l'appliquer sur une vaste échelle sans dépasser les limites budgétaires normales. Citons, à ce propos, l'exemple récent de la Tunisie, qui vient d'assainir une région entière par application de cette méthode aux 27 000 habitants les plus impaludés de cette région, et obtint, avec un rythme bimensuel seulement, une moyenne de rechutes qui ne dépassa par 1 p. 1 000 de juin 1936 à mai 1937.

Associée ou non, suivant les cas, à la lutte anti-anophélienne, la chimiothérapie apporte ainsi une contribution importante à la lutte contre ce grand fléau mondial : le paludisme.

ACTUALITÉS MÉDICALES

L'aspect clinique des fibromes utérins en état de nécrobiose.

Si la gangrène des fibromes est bien connue et bien étudiée dans tous les traités classiques, il n'en est pas de même de la nécrobiose, sur laquelle on ne donne habituellement que peu de renseignements.

C. Daniel et S. Goldenberg-Bayler en présentent quatre cas récemment observés (*Gynécologie si Obstetrica*, Bucarest, octobre-décembre 1936).

Toutes ces observations concernent des femmes jeunes entre vingt-quatre et trente-six ans ; dans un cas un avortement spontané a peut-être joué un rôle étiologique ; dans les autres au contraire il est impossible de préciser si la sécrétion est due à une ischémie par lésions musculaires ou à une action toxique sur les cellules myomateuses.

Mais surtout les symptômes sont extrêmement variés suivant les malades. Ils varient suivant le siège, l'extension du fibrome, le degré de la nécrobiose, sans que les formes les plus volumineuses soient toujours les plus bruyantes. C'est ainsi qu'un fibrome intramural, petit et partiellement nécrosé, donnait lieu à des hémorragies intenses et répétées, tandis qu'un autre, du volume d'une tête de nouveau-né, ne donnait que de vagues douleurs et des ménorragies discrètes.

Le diagnostic ne peut donc être établi avec certitude avant l'intervention. On doit y penser toutefois lorsqu'un fibrome connu devient mou, douloureux, augmente de volume et donne de la fièvre et des troubles d'état général. Tous ces troubles sont cependant beaucoup moins graves que ceux de la gangrène utérine.

Le traitement est banal : myomectomie ou hystérectomie suivant les cas et le tempérament du chirurgien.

Une erreur thérapeutique est capitale : l'irradiation. Aujourd'hui, où on voit si souvent recommander la radiothérapie dans les fibromes, on ne saurait examiner avec trop de soins les malades, si l'on veut éviter « le désastre d'envoyer aux rayons un fibrome nécrobiosé ».

Ét. Bernard.

Le Gérant : Georges J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — Imprimerie Crété, Corbeil.

REVUE ANNUELLE

LA GYNÉCOLOGIE EN 1937

PAR

Raoul PALMER

Chef des travaux de gynécologie à la Faculté de médecine.

Explorations — Hystéroscopie. — Segond (*Gazette médicale de France*, 15 mars 1937, p. 271) publie une description des principales images qu'on peut rencontrer au cours de l'hystéroscopie.

Zakrojczyk, dans sa thèse (*Travail de la Clinique gynécologique de Broca*, 1937), conclut que l'hystéroscopie avec l'hystéroscope de Segond permet une vision nette de l'intérieur de la cavité utérine, sauf le fond des cornes et les orifices tubaires, qui ne sont qu'exceptionnellement visibles. Pour éviter le reflux du liquide dans le péritoine, il importe que la pression ne dépasse pas 50 centimètres d'eau, et il est même probablement désirable que cette pression ne soit pas prolongée (c'est aussi l'avis de Segond). L'hystéroscopie nécessite habituellement une dilatation préalable ; après avoir employé la dilatation aux bougies après anesthésie paramétrale, nous donnons actuellement la préférence à la dilatation par un faisceau de laminaires qui doivent être placées huit à douze heures avant l'examen : dans ces conditions, l'hystéroscopie ne nécessite plus aucune anesthésie. L'hystéroscopie peut, suivant les circonstances, compléter ou remplacer l'hystérographie : elle lui est supérieure pour l'exploration du canal cervical, inférieure pour l'exploration des cornes utérines.

Hystéro-salpingographie. — Dans un travail que nous avons analysé l'an dernier, Mocquot, Palmer, Lejeune et Riazi avaient montré les conditions nécessaires à *une étude manométrique vraie en hystéro-salpingographie*, et avaient montré que le passage tubaire normal se produisait habituellement entre 5 et 7 centimètres de mercure, parfois à 4.

Dans un travail sur le tonus utérin en dehors de la gestation, Mocquot et Palmer (*Société d'obstétrique de Paris*, mars 1937, p. 191) montrent que cette étude manométrique permet de mesurer le tonus utérin. En effet, si l'on procède avec douceur, la pression indiquée au manomètre pendant les premiers centimètres est toujours la même, et *mesure le tonus utérin* ; celui-ci semble être normalement entre 4 et 5 centimètres de mercure ; quand la capacité physiologique est atteinte, si l'injection ne se ralentit pas, la pression monte et le passage tubaire survient ; si le tonus utérin est élevé (7 à 8 centimètres de mercure par exemple, le passage tubaire se produit dès le début de l'injection ; au contraire, si le tonus est bas (2 à 3 centimètres de mercure), l'utérus se laisse longtemps distendre sans faire passer de lipiodol dans les trompes.

Klocznyk (Paris, 1937) a consacré sa thèse à l'étude de cette question.

Insufflation utéro-tubaire. — Nous avons déjà indiqué, dans la revue de l'an dernier, les raisons qui nous faisaient préférer l'insufflation utéro-tubaire kymographique. Les raisons ont été exposées tout au long, ainsi que la technique et l'appareillage que nous utilisons, dans une thèse très complète et très claire de Soferman (Paris, 1937, Rodstein, éditeur).

Louis Bonnet, de son côté, a publié une étude très claire de *l'insufflation tubaire kymographique par la méthode de Rubin* (Doin, éditeur, 1937) et a fait mettre au point un appareil personnel très élégant, qui présente notamment un robinet de réglage à cames du débit gazeux, qui serait d'une très grande précision.

Palmer (*Société d'obstétrique*, avril 1937, p. 263) a étudié l'emploi de l'insufflation utéro-tubaire kymographique pour le diagnostic hormonal et dans les dysménorrhées. Il a notamment recherché l'influence, sur les courbes de passage utéro-tubaire, de l'injection intraveineuse de deux unités de principe ocytocique post-hypophysaire (avec des produits très purifiés, il n'y a aucune réaction vasculaire appréciable, et l'épreuve est sans aucun inconvénient). On sait que Knaus, avec des ballonnets intra-utérins, avait cru pouvoir affirmer que cette injection était suivie d'une contraction utérine en phase folliculaire, alors qu'en phase de corps jaune il n'y avait pas de contraction utérine sous l'influence de la post-hypophyse. Nous avons pu constater des faits analogues au cours de l'insufflation utéro-tubaire chez des femmes normales : au cours de la phase folliculaire, élévation du niveau du passage et ralentissement du rythme des oscillations ; au cours de la phase lutéiniquel aucune modification de la courbe. Au contraire, chez des femmes stériles, la constatation d'une réponse à la post-hypophyse à une date où aurait dû exister un corps jaune permet de supposer son absence ou son insuffisance. On trouvera l'ensemble de ces faits dans la thèse de Klajnberg (Paris, 1937, Rodstein, éditeur).

Biopsies d'endomètre pour diagnostic hormonal. — Nous avons vu, l'an dernier, comment l'*exploration cyto-hormonale* fournissait à Moricard des critère s d'absence ou d'action de la folliculine, et d'action folliculino-lutéinique.

Les *biopsies fonctionnelles d'endomètre* prennent

de plus en plus d'importance dans les travaux des auteurs américains et allemands.

Les biopsies sont prélevées soit avec le «punch» de Burch, soit avec de fines curettes spéciales (Tamis, *American Journal of Obstetrics*, 1936, p. 505; Reifferscheild, *Zentralblatt fur Gynækologie*, 1937, p. 760), soit par aspiration (Novak, *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1937, p. 610; Aglialoro, *Clinica Ostetrica*, 1937, p. 339). Nous-même utilisons une fine curette à bords parallèles, de 3 millimètres de diamètre.

Nous résumerons les constatations de Campbell, Lendrum et Saringham (*Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1936, t. LXIII, p. 724) sur le cycle normal de l'endomètre et les anomalies de sécrétion folliculinique ou lutéinique.

1° **Cycle normal de l'endomètre.** — 1. La menstruation normale est caractérisée par la chute de la compacte et de la plus grande partie de la spongieuse : les biopsies faites après le deuxième jour des règles ressemblent aux coupes d'un utérus fraîchement cureté. La réépithélialisation commence aussitôt, mais les mitoses sont rares, car il n'y a pas de stimulus hormonal.

2. La phase folliculinique est une phase de prolifération avec nombreuses mitoses, tant dans le stroma que dans l'épithélium glandulaire ; les noyaux restent au contact de la base de la cellule ; l'appareil de Golgi est condensé entre le noyau et le pôle apical de la cellule ; il n'y a ni glycogène, ni mucus ; de nombreuses cellules sont ciliées ; les lumières glandulaires sont rondes et régulières ; le stroma est très œdémateux. Vers la fin de cette phase, le stroma devient plus dense, les mitoses sont moins nombreuses, les glandes ont, en section longitudinale, un bord un peu ondulé.

3. La phase lutéinique est d'abord annoncée par le fait que les noyaux s'élèvent, d'où une zone claire à la base des cellules (ce signe apparaît d'abord près du col des glandes et s'étend progressivement), les mitoses diminuent rapidement, les cellules glandulaires s'agrandissent et s'élongent ; les masses de glycogène ne resteraient basales que deux jours, elles migrent ensuite vers le pôle apical. Le mucus n'apparaît que plus tardivement, et il n'est d'abord trouvé que dans la lumière des glandes et non dans les cellules sécrétantes ; l'appareil de Golgi est plus dispersé. Bientôt, les glandes deviennent repliées et tortueuses, d'où un aspect *en dents de scie* sur les coupes longitudinales ; cet aspect est net surtout dans les couches moyennes, où le stroma paraît entraîné vers la lumière des glandes. L'endomètre se divise alors en trois couches : compacte, spongieuse et basale. Tardivement, les cellules ont déchargé leur glycogène et apparaissent ratatinées ; les bords des glandes apparaissent encore plus déchiquetés ; les artérioles prennent un aspect spiralé ; les cellules du stroma de la compacte deviennent gonflées, polygonales, et se tassent les unes contre les autres : ce ne sont cependant pas des cellules déciduales vraies, car elles ne contiennent pas de glycogène. Enfin, juste avant la menstruation, on constate une congestion et une infiltration leucocytaire.

2° **Anomalies de la fonction lutéinique.** — 1. L'absence de lutéinisation du follicule se caractérise par l'absence, sur une biopsie faite dans la phase prémenstruelle, des transformations décrites ci-dessus pour la phase lutéinique.

2. Ils n'ont pas d'observation personnelle pouvant suggérer une prolongation excessive de la sécrétion lutéinique, ou une sécrétion anormale.

3° **Anomalies de la sécrétion folliculinique.** — 1. L'afolliculinisme de castration se traduit par un endomètre bas, à stroma dense, sans mitoses, et avec des cellules tassées à noyaux fusiformes.

2. Dans l'hypofolliculinisme (aménorrhées, ménopause), l'endomètre est un peu plus épais, les glandes un peu plus nombreuses.

3. Dans les aménorrhées et les métrorragies hyperfolliculiniques, ainsi que dans les cas avec menstruation folliculinique périodique, les glandes sont souvent plus irrégulières, les cellules bordantes peuvent être pseudo-stratifiées, les glandes sont souvent plus ou moins dilatées. Ils insistent sur le fait que l'histologie donne exactement les mêmes images dans les aménorrhées et les métrorragies hyperfolliculiniques que dans les cas où existe une menstruation folliculinique périodique ; l'hyperplasie kystique avec aspect en fromage de gruyère leur a paru relativement rare, et se voir aussi bien, elle aussi, dans les aménorrhées et les métrorragies.

Biopsies vaginales pour diagnostic hormonal. — Les *biopsies de vagin* commencent à prendre une certaine importance dans le diagnostic hormonal, en particulier pour juger l'importance de la sécrétion folliculinique. Ces biopsies, pour prendre toute leur valeur, doivent être fixées à l'alcool absolu ou au dioxane, et colorées au lugol pour mettre en évidence le glycogène.

Traut, Bloch et Kuder (*Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1936, p. 7) ont cherché si on ne pouvait pas mettre en évidence des modifications cycliques dans la muqueuse vaginale. Ils observent, comme seule modification cyclique dans la paroi vaginale, une *phase proliférative* portant exclusivement sur la zone foncée de la couche basale. Elle est caractérisée par la prolifération de cellules jeunes dans cette zone, d'où une augmentation de volume des papilles. En même temps, cette zone augmente de hauteur.

Cependant, on ne constate que peu de mitoses. Plus ou moins synchroniquement, les auteurs observent une dilatation et une augmentation de nombre des capillaires, et une augmentation nette de l'infiltration leucocytaire de la *tunica propria* et de l'épithélium.

Cette phase prolifératrice débuterait habituellement dans le prémenstruum, généralement vers le vingt et unième jour du cycle. Elle dure plusieurs jours, débutant et finissant graduellement : elle est terminée soit avant la menstruation, soit pendant, soit rarement après (jamais plus tard que le septième jour du nouveau cycle).

Cotte, dans un article sur la muqueuse vaginale dans l'aménorrhée (*Gynécologie et Obstétrique*, mars 1937), puis dans un article sur l'action de la folliculine sur la muqueuse vaginale de la femme, écrit avec Mileff et Meyer (*Revue française de gynécologie*, 1937, p. 684) *montre à quel point la muqueuse vaginale est sensible au déficit et à la surcharge folliculinique*, et peut, par conséquent, dans une certaine mesure, servir au diagnostic hormonal.

Dans le même ordre d'idées, Smith et Brunner, de New-York (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1937, p. 404) insistent sur le diagnostic rapide de la grossesse par l'étude d'une biopsie de vagin, qui montre une forte charge en glycogène, une vacuolisation des cellules épithéliales, un œdème marqué du stroma. Ces modifications sont d'ailleurs connues depuis longtemps, mais les auteurs insistent sur leur précocité (six jours après la date des règles manquantes) et sur le fait que l'histologiste peut donner une réponse en quelques heures dans les cas urgents (suspicion de grossesse extra-utérine).

Disons enfin que Cotte a fait établir par Lépine un petit crochet et des ciseaux contre-coudés qui rendent très facile la biopsie vaginale, laquelle est pratiquement indolore et ne saigne guère (sauf chez la femme enceinte).

Le test de Schiller pour le diagnostic hormonal. — Le *test de Schiller au lugol*, dont on connaît la valeur pour la détection des épithéliomas au début et des lésions précancéreuses du col utérin, semble pouvoir aussi être employé dans le diagnostic hormonal.

Palmer (*Société d'obstétrique*, février 1937, p. 45) a étudié le *test de Schiller après la ménopause* dans 42 cas. Normalement, on sait que, sous l'influence de la solution iodo-iodurée, le col prend, comme le reste du vagin, une coloration brun-acajou foncé uniforme. Après la ménopause, on peut trouver — soit l'aspect normal, soit une coloration pâle, chamois, du col atrophié — soit un aspect intermédiaire, avec des mouchetures brun clair. Dans les cas de ménopause opératoire (hystérectomie subtotale avec castration), le col est de couleur chamois au lugol au bout de trois ans au plus ; dans le cas de ménopause spontanée, il ne devient moucheté que vers la cinquième année, chamois qu'après la douzième année ; dans le cas de ménopause curiethérapique, il devient rapidement chamois, ainsi que le tiers supérieur du vagin.

D'autre part, l'injection de 2 milligrammes de benzoate de dihydrofolliculine suffit à rendre, en quelques jours, son aspect normal au col, et cette coloration peut durer plusieurs mois.

La disparition du glycogène des couches superficielles de la muqueuse vaginale du col utérin est un *signe d'absence de sécrétion folliculinique*.

Son caractère beaucoup plus tardif après la ménopause spontanée est un argument en faveur d'une sécrétion persistante légère de folliculine après la ménopause spontanée. La persistance d'un lugol normal plus de trois ans après une hystérectomie subtotale, si on peut éliminer un apport thérapeutique, permet d'affirmer une sécrétion persistante de folliculine, due probablement à un fragment ovarien involontairement laissé. M[lle] Flajszer a consacré sa thèse à ce sujet.

Fulconis (*Soc. d'obst. d'Alger*, 1937, p. 647) dit avoir constaté des variations cycliques au cours du cycle menstruel, avec un maximum très net au moment de l'ovulation, et il considère qu'il y a là un signe à rapprocher de la glaire cervicale translucide de Séguy. Nous-même n'avons pu nous faire d'idée absolue à ce sujet, car les solutions de lugol s'altèrent très facilement, et, pour juger des nuances de ce genre, il faut employer toujours des solutions préparées extemporanément, ce que nous n'avions pas toujours fait.

Le pH vaginal. — Pierra et Chatrou (*Société française de gynécologie*, 4 octobre 1937, p. 178) préconisent la mesure colorimétrique du *p*H vaginal par le procédé des gouttes. Ils mettent en contact, sur une plaque de verre, une goutte de réactif et une goutte de sécrétion vaginale. Comme réactifs, ils emploient surtout le bleu de bromothymol (jaune à 6, vert à 6,8, bleu à 7,6), le rouge de méthyle (jaune à 6, rouge à 4,4) et le rouge de phénol (jaune à 6,8, rouge à 8,4).

Palmer (p. 179) utilise aussi le procédé des gouttes avec l'indicateur de Guillaumin, qui est un mélange de bleu de bromothymol et de rouge de méthyle. Il insiste sur l'intérêt qu'il y a à mesurer le *p*H du vagin au tiers inférieur et au tiers supérieur, pour juger combien celui-ci est influencé par les sécrétions alcalines du col.

Vulve, vagin, périnée. — Vaginites. — **Les vaginites à trichomonas** n'ont pas donné lieu

à moins de trente publications, la plupart américaines, confirmant presque toutes la valeur pathogène de ce flagellé. Bornons à citer plus spécialement les articles de Heckel (*Journal of Urology*, 1936, p. 520) qui, sur 43 cas qu'il a examinés à l'urétro-cystoscope, a trouvé 18 fois de l'urétrite et 24 fois une cystite du plancher vésical avec des aspects d'œdème granuleux assez caractéristique, à son avis, pour poser le diagnostic ; de Angelucci (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1936, t. XXXI, p. 1020) qui insiste aussi sur la nécessité de traiter également la *vessie*, cause fréquente de réinfection. Enfin, nous ne pouvons pas passer sous silence, malgré son caractère étonnant, le travail de Rodecurt (*Zeitschrift fur Geburtshilfe*, 1937, t. CXV, p. 99) qui, décelant les trichomonas sur coupes, en aurait trouvé de façon constante dans les pièces de salpingite et de grossesse tubaire, et de a çon fréquente dans les fragments de curettage pour endométrite ou avortement.

La vulvo-vaginite gonococcique des petites filles doit être traitée par les injections sous-cutanées de *benzoate de dihydrofolliculine*, 2 à 5 milligrammes 2 fois par semaine jusqu'à disparition des gonocoques, et encore deux à trois semaines pour éviter la récidive ; mais Buhmann, de Copenhague (*Hospitals Tidende*, 1937, p. 268) insiste sur le fait qu'il faut aussi traiter l'urètre par les lavages au nitrate d'argent à 1 p. 200, car il n'est pas influencé par le traitement folliculinique et peut être une cause de réinfection ; il a de même observé un échec dû à la réinfection du vagin par une métro-salpingite.

Pour la **vaginite sénile**, on obtient de même des résultats très brillants avec *le benzoate de dihydrofolliculine* (Davies, in *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1935, t. LXI, p. 680 ; Jacoby, in *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1936, t. XXXI, p. 654), mais on en obtient un peu moins rapidement d'aussi bons avec la *vitamine A* sous forme d'huile de foie de morue (Simpson, in *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1936, t. XXXII, p. 125) ou même avec des comprimés de lactose (95 p. 100) et acide citrique (5. p. 100), sous l'influence desquels Adair (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1936, t. XXXII, p. 1) a vu la muqueuse se réparer et même retrouver sa charge glycogénique normale.

Kraurosis vulvaire. — Le kraurosis vulvaire a fait l'objet de deux travaux américains importants, de Ketron (*Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1935, t. LXI, p. 635) et de Adair et Davis (*Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1935, t. LXI, p. 45) : ces derniers décrivent trois stades : 1° inflammation prédominante ; 2° atrophie progressive ; 3° tableau classique avec disparition totale de l'élasticité. Non traitée, la lésion se transforme ultérieurement en cancer dans 50 p. 100 des cas. Le traitement par les hormones, les topiques variés, le radium est inefficace. *Seule, la vulvectomie donne de bons résultats.*

Troubles trophiques vulvaires post-ménopausiques. — Cl. Beclère (*Société d'obstétrique de Paris*, mai 1937, p. 378) a apporté ses résultats du traitement des troubles trophiques post-ménopausiques de la vulve par le benzoate de dihydrofolliculine et la diathermie associés. Moricard (*Ibid.*, p. 380) n'a pas constaté que la diathermie ait augmenté l'action de la folliculine.

Cancers de la vulve. — Le travail le plus important sur les *cancers de la vulve* est celui de Gobel et Hamann, de Hambourg (*Zentralblatt fur Gynækologie*, 1937, p. 1394) basé sur 69 cas, dont 38 de cinq ans. Ils sont survenus chez des femmes âgées, mais rarement ils ont retrouvé à l'origine un kraurosis (3 cas) ou une leucoplasie (2 cas). Le plus souvent, le cancer siégeait sur les grandes lèvres ; dans 23 cas, il avait pris naissance dans la région urétro-clitoridienne et s'était étendu bilatéralement.

12 cas ont été traités par la chirurgie seule, 4 par la radiothérapie seule, 5 n'ont eu qu'un traitement palliatif.

Les 40 autres cas ont été traités par association radio-chirurgicale : 1° vulvectomie au bistouri électrique, suivie 19 fois de curage ganglionnaire inguinal ; 2° cinq à six semaines après l'opération, irradiation des régions inguinales, en 4 à 8 séances, à raison de 1 600 à 2 400 r. par champ ; au cas où il s'agissait de masses ganglionnaires fixées, on fit soit l'aiguillage, soit la curiethérapie par appareil moulé, soit l'irradiation à très forte dose. La vulve ne fut irradiée que quand l'intervention n'avait pas été entièrement satisfaisante.

Sur les 38 cas suivis cinq ans, 25 morts par cancer, 3 morts par maladie intercurrente, 10 guérisons, soit 26 p. 100 de guérison de cinq ans, ce qui est assez voisin des chiffres généralement admis.

Citons encore les importants travaux de : Den Hoed (*Nedelandsk Tijdschrift fur Geneeskunde*, 1936, p. 1804) ; de Blair Bell (*Journal of Obstetrics*, 1936, t. XLIII, p. 755) et de Taussig (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1936, t. XXXI, p. 746) qui estime que 75 p. 100 des cas sont opérables, et obtiendrait 65 p. 100 de guérisons de cinq ans après l'opération suivant la technique de Basset.

Citons, enfin, le mémoire de Laffont, Montpellier et Jacquemin, d'Alger (*Gynécologie et Obstétrique*, février 1937, p. 81), sur le *cancer du clitoris*.

Bartholinites. — Dans sa thèse (Paris, 1937), Capmas préconise la diathermocoagulation, sous anesthésie épidurale.

On commence par inciser au bistouri électrique la muqueuse vestibulaire, et ouvrir largement la poche purulente, de manière à l'exposer complètement.

Ensuite, on coagule la paroi avec une boule de 5 millimètres de diamètre ; il faut employer une assez grande intensité, et procéder par touches successives rapides ; en quelques minutes, la glande est remplacée par une escarre grisâtre.

Les suites ne sont pas douloureuses ; l'escarre tombe facilement cinq à six jours plus tard, et, par précaution, les malades sont gardées au lit jusqu'à ce moment ; il est inutile de mettre un pansement.

Les résultats éloignés paraissent bons dans l'ensemble : pas de cicatrices vicieuses, une récidive kystique par coagulation insuffisante, sur 16 cas.

La méthode évite, par conséquent, aux malades les suites douloureuses et quelquefois hémorragiques de l'ablation chirurgicale de la glande, mais elle demande un chirurgien entraîné à l'électro-chirurgie.

Absence du vagin. — Christitch, de Belgrade, publie, à la Réunion obstétricale de Nancy (*Bulletin de la Société d'obstétrique*, 1937, p. 335), une belle observation de création d'un vagin par greffe de peau totale.

Schubert, dans un supplément illustré du *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Gynækologie* (1936, t. CXIII), publie une technique détaillée de son procédé à l'aide du rectum.

Fistules vésico-vaginales. — Le traitement des fistules vésico-vaginales a été à l'ordre du jour du Congrès des gynécologues et obstétriciens de langue française, qui a été résumé précédemment dans *Paris médical*. On trouvera, dans le numéro d'août 1937 de *Gynécologie et Obstétrique*, le très clair rapport du professeur André, de Nancy, dont nous nous bornerons à rappeler les conclusions :

1° Dans les *fistules obstétricales basses*, il convient d'opérer par voie vaginale, par dédoublement, avec cystostomie temporaire ; intervention bénigne, et qui, en cas d'échec partiel, peut être répétée au besoin deux ou trois fois ;

2° Dans les *fistules obstétricales hautes*, la voie sus-pubienne est indiquée, soit primitivement, soit après échec d'interventions tentées par la voie vaginale ;

3° Dans les *fistules opératoires*, la voie transvésicale a donné de nombreux succès et a pour elle sa bénignité, ce qui fait qu'elle est employée par la grande majorité des chirurgiens, à la suite de Marion. On se souviendra, toutefois, que la voie transpéritonéo-vésicale de Legueu, si elle offre des risques, a donné un pourcentage de guérisons supérieur à tout autre procédé ; elle a aussi, comme avantage, de vérifier s'il n'y a pas d'adhérences intestinales à la vessie, et, s'il y en a, d'y remédier ;

4° Dans les *fistules vésico-cervico-urétrales*, la création d'un canal artificiel par le procédé du trocart (Marion), après fermeture totale de la vessie et cystostomie temporaire, semble avoir donné régulièrement de meilleurs résultats, au point de vue de la continence et des fonctions urinaires, que tous les procédés à lambeaux ;

5° Dans les *fistules irréparables*, le colpocleisis ne sera qu'un pis-aller dont les inconvénients sont bien connus ;

6° Enfin, si, pour une raison quelconque, on doit avoir recours à la dérivation des urines, André préférerait à la dérivation intestinale de Coffey, grave dans ses suites immédiates et éloignées, la dérivation cutanée iliaque de Papin, bénigne et susceptible de fournir une longue survie.

Déchirures périnéales et prolapsus génitaux. — Cotte (*Revue française de gynécologie et d'obstétrique*, octobre 1937, p. 661) se trouve très satisfait de l'*opération de Halban* dans le traitement des prolapsus génitaux chez les femmes non encore ménopausées ; il a pu en revoir 19 qu'il avait traitées par ce procédé, et que toutes avaient un excellent résultat anatomique et fonctionnel. Il rappelle, avec illustrations à l'appui, la technique de cette opération, en insistant, à la suite de Halban sur *le soin avec lequel il faut reconstituer un septum vésico-vaginal résistant*, sur la manière *de traiter la rétroversion au cours du temps vaginal par la vésico-fixation haute*, enfin, sur la nécessité de toujours faire l'*amputation de tout col allongé* et de reconstituer *un solide périnée postérieur* profond et superficiel.

Par ailleurs, il est resté fidèle, chez les vieilles femmes au cloisonnement élargi du vagin, et chez les femmes ménopausées, à l'*interposition vésico-vaginale de l'utérus*, en lui associant toujours la périnéorraphie postérieure, et aussi, suivant les cas, la ligamentopexie (si l'utérus est trop mobile) ou l'amputation du col (s'il est élongé).

Après la ménopause, l'*interposition est également chaudement recommandée* par Everett (*Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1935, t. LXI, p. 403), qui n'a que 2 récidives sur 48 cas revus à distance, et par Phaneuf, de Boston (*Journal international de chirurgie*, 1936, t. I, p. 513), qui l'a pratiquée 189 fois, dont 128 avec amputation associée du col. Palmer (*Société française de gynécologie*, 19 avril 1937, p. 108) donne une tech-

nique détaillée de cette opération associée, qu'il recommande chez les femmes ménopausées, présentant une grosse cystocèle, un utérus abaissé ou rétroversé, et un col suspect ou élongé.

L'*incontinence d'urine à l'effort*, qui accompagne si souvent les prolapsus, a été à l'ordre du jour du Xe Congrès de l'Association des gynécologues et obstétriciens de langue française, avec un intéressant rapport de Muret et Rapin, qui a déjà été résumé dans *Paris médical*, ainsi que la discussion qui a suivi. Rappelons simplement la conclusion essentielle : l'incontinence est due à l'entraînement de la paroi inférieure de l'orifice vésical par la paroi vaginale antérieure prolabée. Il n'est pas nécessaire, en général, d'intervenir sur le sphincter ; il suffit d'assurer la stabilité de son plancher par une bonne colporraphie antérieure, ou mieux, peut-être, par une reconstitution du septum vésico-vaginal.

La *rupture complète du sphincter anal* avait fait l'objet, en 1934, d'un travail de Johnson, qui préconisait la *dilatation première du sphincter temporairement reconstitué*, puis la suture des extrémités *non avivées* du sphincter. Palmer (*Société française de gynécologie*, 19 avril 1937, p. 105) apporte un cas très démonstratif, puisqu'il s'agissait d'une rupture complète datant de six ans, avec rétraction considérable des bouts musculaires, et que un mois, puis un an après le résultat est et reste parfait.

Utérus. — Infarctus de l'utérus. — L'*infarctus de l'utérus, complication de l'avortement*, a fait l'objet d'une claire mise au point de Mocquot et Benassy (*Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, article n° 31505), de rapports à l'Académie de chirurgie de Sénèque (8 juillet 1936, p. 1044), sur des cas de Chauvenet et Redon, et de Huet (19 juillet 1936, p. 1202), sur des cas de S. Huard et de Pellé, enfin d'une brillante communication de Mondor à la séance de réception du *Royal College of Surgeons of England*, de laquelle nous extrairons ce qui a trait au diagnostic :

« Presque toujours, l'infarctus utérin que voient les chirurgiens est la complication précoce et soudainement tragique de manœuvres abortives.

« Une vive douleur abdomino-pelvienne, avec irradiation lombaire, ne suffit pas toujours pour préoccuper assez tôt la malade qui attend impatiemment l'avortement, ou celle qui en tolère patiemment les complications ; mais la pâleur avec plaques de cyanose, l'agitation anxieuse, l'effroi ou la prostration plombée du visage, la polypnée, le subictère font très vite un tableau qui frappe le premier observateur venu. A cause aussi du contraste d'une température assez souvent voisine de la normale et d'un pouls extrêmement rapide, la notion de gravité s'impose fortement. Par contre, aucun signe fonctionnel n'a de valeur. Mais, contre l'hypothèse erronée et souvent nocive qui fait croire d'abord à une intoxication, les signes physiques peuvent instruire : l'utérus est gros et lourd, douloureux ; les culs-de-sac, s'il y a infarctus annexiel, sont sensibles, encombrés. Tout autour de l'utérus, un empâtement d'infiltration sous-péritonéale est ordinairement plus facile à sentir que le petit épanchement séro-hématique du Douglas. La paroi abdominale, au-dessous de l'ombilic, est peu dépressible, légèrement contracturée.

« Si l'on sait se laisser frapper par l'opposition qu'il y a entre ces signes péritonéaux assez frustes et les graves signes de schock (angoisses, sueurs froides, cyanose) et les très graves signes d'intoxication (subictère, oligurie), et les signes physiques d'une simple augmentation de volume et de poids de l'utérus, l'on peut espérer se dépêtrer au bon moment. Un peu plus tard, lorsque viendront les écoulements poisseux, putrides, ce sera l'amorce de la gangrène, et, lorsque viendront les signes abdominaux graves, ce seront ceux de la péritonite suraiguë.

« Si, grâce à ces premières délibérations, le diagnostic d'infarctus est évoqué, deux précautions s'imposent encore : 1° l'*examen au spéculum*; en faisant voir des taches de cyanose cervicale ou vaginale, ou, sur le col, une teinte livide grisâtre, peut aider au diagnostic ; 2° un meilleur interrogatoire de la malade ; celle-ci avoue-t-elle qu'il y eut *injection intra-utérine d'eau de savon*, c'est une étiologie élective de l'infarctus. »

Mocquot ajoute : « Faire la ponction exploratrice du Douglas est assurément une excellente manœuvre : en décelant la présence de liquide plus ou moins sanglant dans le péritoine, elle peut faire soupçonner l'importance des lésions et conduire à l'intervention.

« En présence de pareilles lésions, la seule thérapeutique efficace est l'hystérectomie. Il va de soi que l'intervention a d'autant plus de chances de succès qu'elle est plus précoce. Quand la gangrène est déclarée, le résultat est plus aléatoire, mais la guérison est encore possible, comme le prouve la belle observation de S. Huard.

« L'hystérectomie a été le plus souvent pratiquée par la voie haute : la cœliotomie présente l'avantage indiscutable de permettre d'établir le diagnostic, facile en présence de l'augmentation de volume de l'utérus, quelquefois aussi des annexes, et surtout de leur coloration rouge noirâtre, noir d'ébène, violet-aubergine.

« Nous avons pratiqué l'*hystérectomie vaginale*, et nous lui donnerons volontiers la préférence lorsque le diagnostic d'infarctus ou de gan-

grène est bien établi, parce qu'elle détermine moins de choc, ce qui n'est pas négligeable pour des malades déjà bien fatiguées. »

Métrites cervicales. — Laffont, Montpellier et Laffargue (*Gynécologie et Obstétrique*, janvier 1937, p. 9) étudient les *réactions des glandes cervicales au cours des ecto-cervicites*, et les classent en :

1° Ecto-cervicite polypeuse adénomatoïde (la majorité des polypes muqueux du col) ;

2° Ecto-cervicite glandulaire kystique (œufs de Naboth, métrite cervicale polykystique) ;

3° Ecto-cervicite glandulaire hyperplasique (l'adénome du col de Douay et Soimaru) ;

4° Ecto-cervicite glandulaire métaplasique épidermoïde (un épithélium pluri-stratifié du type épidermoïde se glisse sous l'épithélium cylindrique normal des glandes qui régresse et disparaît).

Ils pensent que ces métaplasies épidermoïdes sont plus dangereuses, au point de vue transformation en cancer, que les réactions de type adénomateux.

Des *sténoses du col après électro-coagulation* commencent à être publiées de divers côtés. Citons, en France, les communications de Séjournet (*Société d'obstétrique de Paris*, mai 1937, p. 404) et de Hartemann (*Société d'obstétrique de Lyon*, 1937, p. 604). Elles sont, toutefois, moins fréquentes, moins serrées et plus facilement dilatables que celles consécutives aux cautérisations chimiques. En particulier, il n'y a encore *aucune observation d'hématométrie* (*Thèse de Back*, Paris, 1937).

Le *traitement des endocervicites par l'ionisation au cuivre* a donné à Forman (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1936, t. XXXII, p. 503), sur 93 cas, 71 guérisons, 7 améliorations ; 6 cas avec annexite n'ont pas guéri ; 9 malades n'ont pas suivi le traitement jusqu'au bout. Il fait 4 à 6 séances de vingt minutes, une tous les quatorze jours, avec un courant de 8 à 20 milliampères.

Métrose hyperplasique. — 1. **Le glycogène dans l'hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre.** — Breipohl (*Zentralblatt fur Gynækologie*, 1936, p. 1481) rappelle que beaucoup d'auteurs considèrent la présence de glycogène dans les cellules glandulaires de l'endomètre comme un des éléments de la phase de sécrétion, et donc comme un critère d'action lutéinique. Certains auteurs ayant signalé la présence de glycogène dans des cas d'hyperplasie endométriale par follicule persistant, ce qui paraissait en contradiction avec la conception ci-dessus, Breipohl a étudié systématiquement le glycogène de la muqueuse dans 80 cas d'hyperplasie et n'en a pas trouvé du tout dans 52 cas (65 p. 100), un peu par places dans 21 cas (26 p. 100), abondant dans 7 cas (9 p. 100). L'étude de ces 7 derniers cas montre que le glycogène se trouve dans les glandes qui n'ont pas subi la dégénérescence kystique : peut-être est-ce la signature de la fin du processus pathologique, puisque Clauberg a montré qu'on pouvait, par la progestérone, obtenir la transformation sécrétoire de la muqueuse hyperplasique, avec apparition de glycogène abondant, et cessation des hémorragies.

2. **Relations entre métrose hyperplasique et cancer.** — Novak et Yui (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1936, t. XXXII, p. 674) ont étudié 804 cas d'hyperplasie de l'endomètre et 104 cas d'adénocarcinome.

Ils ont trouvé 14 cas d'hyperplasie avec tendance proliférative marquée, pouvant même simuler un cancer. Les images suspectes sont caractérisées par : la stratification de l'épithélium, la prolifération adénomateuse, l'atypie marquée des glandes, la prolifération syncytiale de l'épithélium, la métaplasie pavimenteuse de l'épithélium. Des proliférations glandulaires atypiques sont particulièrement fréquentes dans les polypes accompagnant l'hyperplasie.

Ils ont rencontré assez souvent l'hyperplasie de l'endomètre après la ménopause (40 cas sur 804) ; ils rappellent qu'il faut, dans ces cas penser avant tout aux tumeurs de la granulose.

Sur leurs 104 adénocarcinomes, ils trouvent, dans 25 cas, une hyperplasie muqueuse associée. Ils pensent que peut-être la même dysfonction endocrine est responsable des deux lésions, et ils suspectent tout particulièrement la sécrétion persistante et l'excès relatif de folliculine.

Si l'hyperplasie endométriale avant la ménopause ne semble pas favoriser l'apparition d'un adénocarcinome, ils ont, au contraire, l'impression qu'après la ménopause, la persistance d'une hyperplasie endométriale pouvait être un facteur d'apparition d'un adénocarcinome (ils ne discutent pas l'hypothèse inverse). Dans quelques-uns de leurs cas, ils auraient trouvé toutes les transitions entre hyperplasie bénigne et cancer

Au point de vue pratique, ils concluent que, quand on rencontre sur une biopsie des images intermédiaires, il vaut mieux opérer. D'autre part, l'hyperplasie de la ménopause pouvant, dans une certaine mesure, être considérée comme un état précancéreux, ils estiment qu'il y a lieu de la faire cesser rapidement par castration radiothérapique, tout en reconnaissant qu'il faut peut-être compter avec d'autres sources œstrogènes que l'ovaire.

Polypes utérins. — Signalons l'intéressante thèse de Coulombeix (Paris, 1937) sur les polypes

intracavitaires de l'utérus, que Mocquot et Palmer ont étudiés ici même, en décembre 1936.

Fibromyomes utérins. Vrais et faux utérus fibromateux. — Cl. Beclère (*Monde médical*, 15 novembre 1937, p. 961) rappelle qu'il faut réserver le nom d'*utérus fibromateux* aux utérus contenant des *fibromyomes* suffisamment petits pour ne pas modifier sensiblement le volume de l'utérus. De ces fibromyomes, certains se développent dans la paroi ou à la surface de l'utérus ; ils se traduisent cliniquement par des inégalités de la surface de l'utérus que l'on perçoit si la malade est maigre ; d'autres se développent surtout vers l'intérieur de la cavité utérine, constituant des fibromes sous-muqueux, que l'examen clinique ne peut pas déceler.

Or, parmi les hémorragies de la ménopause qu'on attribue si volontiers à un « utérus fibromateux », les statistiques de Cl. Beclère montrent qu'il ne s'agit de myomes sous-muqueux que dans 10 p. 100 des cas ; l'hystéro-salpingographie montre qu'il s'agit, dans 8 p. 100 des cas, de cancer du corps ; dans 4 p. 100, de polypes ; dans 4 p. 100, d'hydrosalpinx ignoré; enfin dans 70 p. 100 des cas, de métrorragies fonctionnelles d'origine ovarienne.

Les myomes sous-muqueux se traduisent par une cavité utérine un peu agrandie, avec une ou plusieurs images lacunaires à contour régulier et arrondi. Le traitement de ces myomes sous-muqueux est en principe chirurgical, car c'est à eux que sont dus les échecs de la rœntgenthérapie.

Traitement des fibromes par la testostérone. — Turpault (*Société française de gynécologie*, 4 octobre 1937, p. 181) a traité par le propionate de testostérone 21 fibromateuses ; chez 4, pas de résultat ; 6 ne sont pas revenues ; il reste 11 bons résultats, consistant en suppression ou diminution importante des hémorragies, disparition de la sensation de lourdeur plus ou moins douloureuse, enfin diminution de volume du fibrome. Pour obtenir ces résultats, il a fallu employer de très fortes doses : trois semaines par mois, et chez quelques-unes pendant quatre mois de suite, Turpault a fait faire 5 à 10 milligrammes de propionate de testostérone par jour en injection intramusculaire.

Hystérectomie sus-isthmique pour fibrome avec conservation des trompes et des ovaires. — Depuis longtemps déjà, les chirurgiens autrichiens, à la suite de Halban, et les chirurgiens américains, à la suite de Kelly, pratiquaient le plus souvent possible, dans les fibromyomes utérins, l'hystérectomie subtotale avec conservation des trompes et des ovaires.

Desmarest et Relier (*Gynécologie et Obstétrique*, janvier 1936, p. 1) recommandent la technique suivante : 1° couper les deux ligaments ronds au ras de l'utérus et décoller un grand lambeau péritonéal antérieur ; 2° pincer et sectionner le bord interne du ligament large ; 3° pincer et sectionner les vaisseaux utérins transversalement au ras de l'isthme ; 4° sectionner l'utérus *au-dessus de l'isthme*, en deux petites valves, assez haut pour conserver un segment d'endomètre ; 5° suture hémostatique des tranches ; 6° insertion des trompes dans l'angle de l'utérus et suture de l'utérus ; 7° péritonisation en rabattant la large lame péritonéale pour l'unir à la face postérieure du col.

Sur 56 opérées revues, 45 ne présentent aucun trouble et 26 ont de petites règles ; 11 ont des troubles sympathiques et n'ont pas revu leurs règles. Il semble donc bien que la persistance d'une petite perte sanguine soit un meilleur garant de l'absence de troubles, et que, à l'hystérectomie subtotale, il faille substituer, chaque fois que c'est possible, l'*hystérectomie supra-isthmique*, avec conservation des trompes et des ovaires.

Liepmann, d'Istanbul (*Gynécologie et Obstétrique*, novembre 1936, p. 346) vient, avec 788 cas personnels à l'appui, confirmer ces notions. Sa technique est un peu plus simple, car c'est le même catgut qui enserre l'extrémité interne de l'annexe et le ligament rond, et qui sert ensuite à implanter le moignon annexiel dans l'angle de la suture utérine.

M[lle] Soudant (*Thèse de Paris*, 1937) apporte les *résultats éloignés* de 100 cas opérés par Bergeret suivant une technique analogue, mais 1° la ligature du pédicule annexiel ne prend que la paroi inférieure de trompe, qui est laissée perméable (?) ; 2° l'hystérectomie a été soit une hystérectomie sus-isthmique conservant environ 1 centimètre d'endomètre (82 cas), soit une totale (18 cas). Sur ces 100 cas, la conservation annexielle n'a causé aucun ennui. Sur les 82 cas d'hystérectomie sus-isthmique, les règles ont été conservées 17 fois (19,5 p. 100), dont 9 après conservation annexielle bilatérale (31,2 p. 100) et 8 après conservation unilatérale (16,6 p. 100). Il y a eu une absence totale de troubles chez 42 de ces malades (51,2 p. 100).

Sur les 18 cas d'hystérectomie totale, il n'y a que 6 cas où il n'y a aucun trouble (33,3 p. 100). Il en ressort, d'une part, la supériorité de l'hystérectomie *sus-isthmique*, d'autre part, la supériorité de la conservation *bilatérale* des annexes.

Les rétroversions. — 1. A cause de son importance pratique, nous ne saurions trop insister sur un article de Cotte et Bertrand « à propos de quelques cas de déligamentopexie » (*Revue française de gynécologie*, octobre 1937, p. 674).

Cotte a pu faire 2 000 ligamentopexies par le

procédé de Doléris-Pellanda sans avoir jamais observé le moindre accident consécutif.

Et cependant il a été amené, dans 5 cas, à faire une déligamentopexie sur des malades opérées par d'autres chirurgiens, parce qu'il y avait eu coudure ou inclusion pariétale de la trompe. Il rappelle la fréquence des salpingites sur ces trompes coudées ou incluses, la possibilité de grossesse tubaire, enfin souvent des douleurs persistantes, qui n'ont disparu, sur 3 malades observées par lui, qu'après une opération ayant vérifié et supprimé l'inclusion pariétale de la trompe.

Aussi rappelle-t-il que l'on doit, en fixant l'utérus, s'assurer par des tractions sur le ligament rond qu'il n'y a pas de répercussion de ces tractions sur la trompe ; le plus souvent, s'il y a coudure, il suffit de reporter un peu plus loin la prise du ligament rond ; ce n'est qu'en cas de mésosalpinx court, rendant la trompe solidaire du ligament rond, qu'il faudra libérer le ligament rond par incision du feuillet péritonéal intermédiaire.

Dans les interventions pour « déligamentopexie », il faut, surtout s'il s'agissait de stérilité, s'efforcer de respecter la trompe ; Cotte termine habituellement par une fixation-péritonisation à la Pestalozza à l'aide du péritoine vésical.

2. Deux nouveaux travaux sont consacrés à l'*étranglement intestinal* dans le Doléris par Molnar (*Zentralblatt fur Chirurgie*, 1936, p. 1351) et par Busch (*Revista Medico Quirurgica di Patologia Feminile*, mai 1936). Nous avons déjà, après bien d'autres, montré l'an dernier que cet accident survenait avec les techniques faisant passer les ligaments à travers la paroi très haut et très près de la ligne médiane, d'où la constitution de trois anneaux d'étranglement. Ceci n'existe pas dans la technique de Pollosson-Pellanda, où les deux anses ligamentaires passent bas et en dehors du muscle droit, mais cette technique nécessite l'emploi de l'incision de Pfannestiel : *avec la médiane, il est difficile de faire un Doléris qui ne soit pas dangereux*. Il vaut mieux, dans ce cas, faire la section et le redoublement des ligaments ronds suivant la technique de Mocquot.

3. Mocquot, Palmer et Riazi (*Société d'obstétrique*, juin 1937, p. 447) publient un procédé d'*hystéropexie* par *coulissage de crins dans les ligaments ronds*, qui pourrait remplacer l'hystéropexie directe dans les cas de rétroversion avec abaissement utérin et réfection périnéale peu satisfaisante.

Cancer du col utérin. — Le *cancer du col utérin* a été à l'ordre du jour du VIe Congrès français de gynécologie, avec d'intéressants rapports de Hamant et Chalnot sur le diagnostic précoce, de Aron sur le diagnostic biologique, de Bender et Colanéri sur l'étiologie et l'anatomie pathologique, de Chauvin, Leroy et Giscard sur le retentissement urinaire, de Lehmann et Marquès sur le traitement par la radiothérapie et l'électro-coagulation, de Ducuing et Nègre sur les complications du traitement par les radiations, de Michon sur le traitement chirurgical, de Dieulafé sur le traitement chirurgical des adénopathies, de Lefebvre et Gouzi sur le cancer du col restant, de Dieulafé et Curtillet sur les récidives et les métastases, de Curtillet sur le traitement de la douleur, et de Pancot et Guilhen sur le traitement du cancer du col pendant la gestation. Ces rapports ont déjà été résumés dans un numéro antérieur du *Paris médical*.

Parmi les innombrables publications consacrées au cancer du col, nous nous bornerons à résumer les deux suivantes :

Taussig (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1936, t. XXXII, p. 774) a traité 46 cas n° II (cas « limite ») par : 1° rœntgenthérapie, pendant quatorze jours ; 2° évidement ganglionnaire, quinze jours après la fin des rayons X ; 3° radium quinze jours après l'opération (4 000 à 5 000 mgh). 13 sur 19 vivent encore après deux ans (68 p. 100), alors que de celles de ce degré qui n'ont été qu'irradiées ne vivent que 31 sur 76 (41 p. 100). Sur 10 traitées depuis plus de quatre ans, 6 sont encore vivantes (41 p. 100), alors que de celles de ce degré qui n'ont été qu'irradiées ne vivent que 19 sur 75 (25 p. 100). *Aussi recommande-t-il, dans les cas limites, cette association de l'irradiation et de l'évidement ganglionnaire.*

Nous avons, l'an dernier, signalé le travail de Greenhill et Schmitz sur le traitement des douleurs des cancéreuses du col par l'alcoolisation intrarachidienne avec un demi-centimètre cube d'alcool à 95°.

Meynier (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1936, t. XXXII, p. 265) publie un procédé d'alcoolisation avec une solution d'alcool à 7 p. 100 : on fait, *en position latérale*, une ponction lombaire entre L_2 et L_3, on retire 10 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien, et on injecte 10 centimètres cubes de la solution alcoolique ; on laisse ensuite le sujet sur le dos pendant quatre heures. L'injection peut être répétée quatre jours après pour l'autre côté. Les précautions et les détails de la technique devront être lus dans l'original.

Cancer du corps utérin. — Le cancer du corps utérin a été à l'ordre du jour du Congrès italien d'obstétrique et gynécologie d'octobre 1936 (Delle Piane, rapporteur).

De nombreux radiothérapeutes apportent des

statistiques, avec des pourcentages croissants de guérisons de cancers du corps utérin par les radiations. Tous, cependant, reconnaissent qu'ils sont encore loin des résultats de la chirurgie.

Le plus impressionnant est le mémoire de Heymann, du Radiumhemmet de Stockholm (*Journal of Obstetrics*, 1936, t. XLIII, p. 655), où il apporte 224 cas traités, avec 98 guérisons de cinq ans. En particulier, avec *sa méthode actuelle de répartition des tubes de radium dans la cavité utérine*, il a 51 p. 100 de guérisons de quatre ans 54,7 p. 100 de guérisons de trois ans, 64,7 p. 100 de guérisons de deux ans. Il emploie des tubes de 8 milligrammes, longs de 2 centimètres, avec 2 millimètres de plomb ; si la cavité utérine est grande, ils sont disposés dans des moules de porcelaine ; on a fait préalablement l'étude ionométrique des densités de rayonnement sur un fantôme en cuir ; les tubes sont introduits un par un, avec un fil repère ; un grand tube est laissé dans le col pour l'empêcher de se refermer ; on fait deux applications à trois semaines d'intervalle.

Malheureusement, il persiste encore un peu de flottement chez les histologistes, et certains font entrer, dans les cancers du corps utérin, qui des métropathies hyperplasiques très accusées, qui des épithéliomas mixtes du canal cervical, haut situés, etc. Aussi ces statistiques globales n'entraînent-elles pas encore absolument la conviction, d'autant que la mortalité de ces applications intra-utérines de radium est de l'ordre de celle de l'hystérectomie. Ce n'est donc que quand celle-ci est nettement contre-indiquée ou catégoriquement refusée que la question peut se poser. *Tout cancer du corps opérable doit être opéré.* Mais il semble qu'on améliore les statistiques de l'opération en la faisant suivre de radiothérapie profonde.

Ovaire. — Ovaire et vitamine C. — Dans un travail du laboratoire du professeur Verne, Giroud, Ratsimamanga, Leblond et Rabinowicz (*Gynécologie et Obstétrique*, juin 1937, p. 424) étudient les relations entre le fonctionnement de l'ovaire et la vitamine C.

Le *corps jaune* est toujours beaucoup plus riche que le reste de l'ovaire, et, de plus, sa teneur propre varie. Lors de sa formation, sa teneur s'élève, et lors de son involution elle s'abaisse. *En plein développement, il présente un taux élevé*, du même ordre que les organes riches tels que la cortico-surrénale et l'hypophyse. Le fait est d'autant plus remarquable que la cellule granuleuse, avant son évolution lutéinique, est très pauvre en acide ascorbique. *Il semble que la sécrétion de progestérone nécessite une haute concentration cellulaire en acide ascorbique.*

On est ainsi amené à se demander si, chez la femme, organisme carençable, *il n'y a pas des perturbations physiologiques quand le taux d'acide ascorbique descend au-dessous d'un certain niveau*, car, chez l'homme, ce taux dépend avant tout de l'apport alimentaire, et celui-ci est habituellement assez réduit.

Hémorragies ovariennes. — Chaque année augmente le nombre de cas publiés d'hémorragie ovarienne, qui s'avèrent de plus en plus souvent *être des hémorragies du corps jaune*, soit de la lutéinisation (Moricard et Palmer), soit du corps jaune mûr ou du corps jaune kystique, que des hémorragies du follicule ou de l'ovulation.

On pourra lire les deux travaux américains de Kretzschmar et Arnell (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1936, t. XXXII, p. 308) et de Israël (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1937, t. XXXIII, p. 30). Signalons encore le cas mortel rapporté par Branchini (*Clinica Ostetricea*, 1935, t. XXXVII, p. 674).

Moulonguet rapporte, à l'Académie de chirurgie, un cas d'hémorragie de corps jaune gravidique, observé par Michel-Béchet. Retard de deux mois ; syndrome d'inondation péritonéale; laparotomie : utérus volumineux, bleuté ; ovaire droit très augmenté, présentant une saillie kystique perforée en son centre et par où le sang s'écoule. Castration droite. Guérison. Douze jours après, expulsion d'un œuf complet.

Il y avait déjà deux observations d'hémopéritoine par rupture de corps jaune gravidique dans la belle thèse de Baumann.

Moulonguet en profite pour rappeler que, contrairement à l'opinion générale, le corps jaune gravidique diffère du corps jaune menstruel autrement que par sa taille : sa couleur est plus soutenue : orangé vif, les cellules ont un aspect spumeux ; il y a souvent des plages de cytolyse ; enfin l'étude des lipides et du chondriome montre des différences sensibles, notamment dans les premiers stades de la grossesse.

Kystes folliculaires et lutéiniques. — Les publications se multiplient sur cette question. Bornons-nous à citer celle de Taylor (*American Journal of Surgery*, 1936, t. XXXIII, p. 558) sur les *kystes folliculaires*, et celles de Van Tongeren (*Gynécologie et Obstétrique*, novembre 1936, p. 350) et de Motta (*Archivio di Ostetricia*, 1937, t. I, p. 1) sur les *kystes lutéiniques avec pseudo-gestation.*

Moulonguet (*Académie de chirurgie*, 4 novembre 1936, p. 1228) rapporte 2 observations de kystes dystrophiques de l'ovaire, l'un lutéinique (Portes), l'autre folliculaire (Moulonguet) ayant simulé la grossesse extra-utérine par l'existence

d'une aménorrhée (Portes) ou d'une métrorragie (Moulonguet) avec signes sympathiques de grossesse, masse latéro-utérine et réaction de Friedmann positive.

Il en profite pour rappeler que :

1° La distinction entre kystes folliculaires et kystes lutéiniques est tantôt facile, tantôt à peu près impossible par la seule histologie. La recherche de la progesterone dans les kystes a toujours été infructueuse, même dans des cas où il s'agissait sûrement de kystes lutéiniques. Dans son cas, où il s'agissait histologiquement d'un « kyste folliculaire avec assez forte charge lipidique des cellules granuleuses », la muqueuse utérine avait subi la transformation déciduiforme, qui est caractéristique de l'existence d'un effet lutéinique, et même probablement d'une surcharge ;

2° Les kystes folliculaires ou lutéiniques peuvent s'accompagner de l'élimination par l'urine de substances gonadotropes en quantité suffisante pour donner une réponse positive dans les echniques courantes dites de diagnostic biologique de la grossesse. Aussi, dans les cas douteux, y a-t-il lieu de remplacer l'épreuve qualitative par l'*épreuve quantitative* (Brindeau et Hinglais) et de savoir qu'on a eu, pour ces kystes, des réponses positives répondant à 120, 66, 75 unités Brindeau. Brindeau estime qu'à partir de 150 unités il s'agit sûrement de gestation normale ou interrompue, qu'elle soit d'ailleurs utérine ou extra-utérine.

Enfin, Moulonguet évoque les problèmes que pose cette élimination de quantités importantes de substances gonadotropes dans les kystes folliculaires et lutéiniques.

Tumeurs de l'ovaire. — De très nombreux travaux ont été consacrés aux tumeurs de l'ovaire. Il nous est impossible de les résumer ici.

On lira tout particulièrement les articles de Mocquot (*Bull. méd.*, 13 février 1937) sur la classification anatomo-clinique des tumeurs malignes primitives de l'ovaire, de Moulonguet et Varangot (*Presse méd.*, 14 nov. 1936) sur les folliculomes de l'ovaire et leur activité endocrinienne, de Gaines (*Ann. J. obst.*, 1936, p. 457) sur les tumeurs de Brenner de l'ovaire, de Huber sur les tumeurs de la thèque comme cause de métrorragies post-ménopausique (*Zentr. f. gyn.* 1937, p. 14), etc. Surtout, il faut lire la belle thèse de Varangot (Paris, 1937) sur les *tumeurs de la granulosa*, qui constitue une remarquable mise au point de la question, et aussi l'*essai sur les tumeurs épithéliales primitives de l'ovaire* de Leuret (Paris, 1937).

Tumeurs de la granulosa. — De nombreuses publications ont encore, cette année, été consacrées aux tumeurs de la granulosa.

Nous résumerons simplement ici les conclusions du beau travail de Varangot (Arnette, édit., Paris, 1937), basé sur l'étude de 266 cas.

Ce ne sont donc pas des tumeurs rares, et il faut penser à elles à tout âge, car, contrairement à l'idée habituelle qu'elles surviendraient surtout après la ménopause, Varangot trouve 12 enfants avec puberté précoce, 134 femmes en période d'activité ovarienne, 61 ménopausées ; enfin 36 étaient aux environs de la ménopause sans qu'on ait pu affirmer si l'aménorrhée initiale était spontanée ou due à la tumeur.

Macroscopiquement, ces tumeurs n'ont rien de caractéristique, ni par le volume, ni par l'aspect ; la coupe est souvent formée de parties solides et liquides, et peut présenter des traînées jaunes, suggestives de la présence de lipides.

L'histologie, au contraire, est habituellement très caractéristique, *du moins au point de vue cytologique* (petites cellules arrondies, à noyaux foncés très colorables, contenant plusieurs nucléoles, à limites cellulaires peu nettes, tassées les unes contre les autres sans aucune charpente réticulaire; mitoses rares) car Varangot insiste sur le *polymorphisme architectural* de ces tumeurs, où peuvent prédominer des aspects folliculoïdes, massifs insulaires, cylindromateux, trabéculaires ou sarcomatoïdes ; toutefois, en faisant ces coupes en plusieurs points, on finit presque toujours par retrouver soit des aspects folliculoïdes assez suggestifs, soit des corpuscules de Call-Exner. Enfin, chaque fois qu'on l'a vraiment cherché, on a trouvé, au moins en certains points de la tumeur, une *différenciation thécale très nette* du stroma autour des formations tumorales.

Ce qui surtout caractérise ces tumeurs, c'est une hyperproduction de folliculine. *Cette hyperproduction de folliculine*, en dehors des dosages pratiqués dans quelques cas, est démontrée par l'apparition *constante* (122 cas sur 124 où elle a été recherchée) d'une *hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre*, dont l'expérimentation a démontré la valeur comme test de surcharge folliculinique prolongée. On peut également constater une hyperplasie du myomètre (avec même évolution de fibromyomes) et de l'endométriose ; d'ailleurs, toutes les formations anatomiques réceptives à la folliculine sont plus ou moins influencées (sein, vulve, vagin, col utérin, trompes).

La symptomatologie, en dehors des cas où c'est le volume de la tumeur qui d'abord attire l'attention, est dominée par les signes d'hypersécrétion folliculinique :

Chez la fillette, c'est une puberté précoce (avec développement des seins, des poils pubiens, et apparition des règles) ;

Chez la femme en période d'activité ovarienne, ce sont les troubles menstruels qui sont au premier plan : soit aménorrhée prolongée, soit métrorragies parfois profuses, soit alternatives d'aménorrhées et de métrorragies, toutes manifestations qui ont pour substratum l'hyperplasie de l'endomètre ;

Chez la femme ménopausée, c'est l'apparition de métrorragies, qui peuvent parfois, pendant quelques mois, présenter une allure rythmique, les faisant prendre pour une réapparition de la menstruation.

Dans tous ces cas, l'examen clinique montre un gros utérus, et le plus souvent une tumeur de l'ovaire d'un côté.

Le diagnostic d'hyperplasie de l'endomètre est facile à confirmer par une hystérographie (image utérine à contour festonné) et surtout par une biopsie de l'endomètre.

Mais si la tumeur ovarienne n'est pas évidente, rien ne distingue cette métrose hyperplasique de celle qui accompagne les kystes folliculaires, affection transitoire ; notons qu'elle résiste non seulement au curettage ; mais à la rœntgenthérapie à dose de castration ovarienne. En cas de persistance ou de résistance anormales de la métrose hémorragique hyperplasique, il faut donc pratiquer une laparotomie exploratrice et non une hystérectomie vaginale, qui risque de laisser échapper la tumeur.

En effet, il importe beaucoup d'enlever assez précocement ces tumeurs, car, contrairement aux notions classiques, *elles sont assez souvent malignes*. Ainsi, si, lors de la première intervention, on ne trouve des métastases que dans 10 p. 100 des cas, l'étude des suites éloignées est beaucoup moins rassurante ; sur 126 observations où sont donnés des renseignements post-opératoires, 32 malades ont présenté des métastases ou des récidives, 28 seulement ont été revues sans métastase ni récidive après cinq ans, et, dans 9 cas, des métastases sont apparues plus de cinq ans après la première intervention.

Le pronostic histologique est actuellement impossible. On peut seulement dire que la récidive est à craindre dans les cas trouvés adhérents ou qui ont été rompus au cours de l'opération.

Le traitement doit être avant tout chirurgical, et la simple castration unilatérale suffit dans la plupart des cas : elle est suivie de la rétrocession des signes endocriniens. L'hystérectomie n'est justifiée que lorsque, pour des raisons techniques, elle facilite l'ablation d'une tumeur volumineuse et adhérente aux organes voisins.

Ces tumeurs sont radiosensibles, mais non radiocurables, car la récidive survient habituellement au bout de quelques mois. Il y a peut-être cependant intérêt à irradier les cas adhérents ou rompus lors de l'opération. La radiothérapie sera également le plus souvent le traitement des métastases ; encore que son efficacité ne soit pas constante : il y a cependant une guérison durable certaine de métastases multiples (Kleine).

Tumeurs de la thèque. — A côté des tumeurs de la granulosa, que l'on commence à ne plus méconnaître, il faut insister tout particulièrement sur les *tumeurs de la thèque*, qui possèdent la même action endocrinienne que celles-ci. Elles ont été isolées par Lœffler et Priesel en 1932, et n'avaient, jusqu'à cette année, fait l'objet que de trois publications (Melnick et Kanter, 1934 ; Lœffler et Priesel, 1934 ; Geist, 1935) ; elles ont fait l'objet cette année de publications de Brosig (*Frankfurter Zeitschrift fur Pathologie*, 1936, t. XLIX, p. 376), Patterson (*Journal of Obstetrics*, 1936, t. XLIII, p. 1186), Huber (*Zentralblatt fur Gynækologie*, 1937, p. 14), Varangot (*Société d'obstétrique*, novembre 1937), Mocquot, Moricard et Palmer (*Ibid.*).

Elles se traduisent le plus souvent par des métrorragies post-ménopausiques, dues à l'hyperplasie polypoïde de l'endomètre qu'elles provoquent ; si elles surviennent avant l'âge de la ménopause, elles peuvent se traduire soit par des métrorragies, soit par une aménorrhée prolongée ; l'utérus est gros et mou ; le curettage explorateur ramène un endomètre en état d'hyperplasie kystique ; le toucher permet le plus souvent, mais non toujours, de percevoir une tumeur annexielle ferme.

A l'opération, pas d'ascite, une tumeur unilatérale dure, un peu jaunâtre, pouvant d'ailleurs être associée à des kystes séreux ; à la coupe, plages jaune d'or, séparées par des bandes blanchâtres. Les zones jaunes sont formées de cellules fusiformes courtes, d'allure épithélioïde même par places *dont le cytoplasme contient des gouttelettes qui se teintent intensément par les colorants des lipides* (Soudan, par exemple) ; un fin réseau de fibrilles entoure ces cellules. Dans les traînées blanchâtres, le conjonctif domine et présente souvent de larges zones d'hyalinisation. Les vaisseaux sont souvent très abondants, pouvant prendre une disposition d'apparence endocrinienne autour des îlots cellulaires ; souvent leur paroi est presque nulle, évoquant les aspects qu'on rencontre dans les sarcomes. Le plus souvent, cependant, les mitoses sont absentes ; seuls font exception un cas de Lœffler et Priesel, et le cas de Huber (aussi, dans ce dernier, crut-on prudent de faire suivre l'opération de radiothérapie profonde).

Ces tumeurs *sécrètent de la folliculine en grande quantité*. Geist a pu démontrer, dans un de ses cas,

une très forte charge de la tumeur en hormone œstrogène. En tout cas, leur activité endocrinienne est démontrée par l'hyperplasie polypoïde de l'endomètre qu'on a trouvée chaque fois qu'on l'a cherchée. Ces tumeurs sont intéressantes à connaître pour elles-mêmes, car elles sont sûrement fréquemment méconnues [il est, par exemple, vraisemblable que le cas « hémorragies post-ménopausiques tardives traduisant l'évolution d'un fibrosarcome de l'ovaire » publié par Chavannaz et Roche (*Société d'obstétrique de Bordeaux*, 1936, p. 693) est un cas de tumeur thécale] ; or, elles sont justiciables de la simple castration unilatérale, qui toujours a suffi à assurer la guérison. Mais aussi *leur existence est un gros argument pour les auteurs, qui admettent que c'est la thèque interne et non la granulosa qui sécrète la folliculine...*

Essai sur les tumeurs épithéliales primitives de l'ovaire. — Leuret (*Thèse de Paris*, 1937, Arnette, édit.) s'élève contre l'hypothèse que la majorité des tumeurs épithéliales primitives de l'ovaire soient des dysembryomes wolffiens, pour les raisons suivantes : existence, entre les types extrêmes d'architecture et de morphologie, de nombreux types intermédiaires, et coexistence fréquente de types différents sur la même tumeur (cette constatation serait suffisante à elle seule pour faire admettre une souche tissulaire unique) ; dans l'ovaire normal, aucune formation épithéliale n'est d'origine wolffienne.

Il montre, d'autre part, que les éléments épithéliaux de l'ovaire normal possèdent des potentiels évolutifs de différenciation capables de réaliser les aspects variés observés dans les tumeurs.

Il rappelle, enfin, les travaux récents sur l'embryologie de l'éminence génitale : elle dérive du revêtement cœlomique, donc du mésoblaste, dont on sait que la plasticité est beaucoup plus grande que celle des deux autres feuillets ; mais ce n'est qu'après l'incorporation des gonocytes primaires que se produit la différenciation cellulaire qui aboutit d'une part à la morphogenèse des éléments germinatifs, et d'autre part à celle des éléments excréteurs (canal de Wolff et canal de Müller) et en éléments métanéphrotiques. Aspects dits wolffiens et aspects dits germinatifs ne sont que les aspects secondaires, normalement différents d'une souche unique, portion localisée du mésoderme juxta-cœlomique.

Il convient d'écarter toute désignation histogénique dans la nomenclature des tumeurs de l'ovaire ; celle-ci doit être strictement objective, basée sur l'aspect histologique. A ce point de vue, Leuret distingue tout d'abord des tumeurs histologiquement bénignes, et des tumeurs histologiquement malignes. Voici ce qu'il entend par là : les tumeurs histologiquement bénignes sont celles qui sont sans interpénétration épithélio-conjonctive, sans signes cellulaires de malignité, et dont la structure est en général homogène ; les tumeurs histologiquement malignes sont celles qui présentent les caractères opposés.

Dans les *tumeurs histologiquement bénignes*, il distingue trois groupes :

Type cortical, pouvant être kystiques pures (c'est rare), végétantes pures (ce sont les tumeurs papillaires superficielles) ou kystiques végétantes ;

Type excréto-génital ou wolffo-mullérien, formées de cellules hautes cylindriques, soit mucipares, soit coiffées d'un plateau strié ; l'architecture est habituellement kystique (les classiques kystes mucoïdes de l'ovaire), mais parfois aussi massives alvéolaires ou même massives microkystiques ;

Type sécréto-génital, ou granulo-folliculaire, formées de cellules analogues à la cellule granuleuse, et réalisant soit des formations kystiques (les kystes folliculaires), soit des tumeurs massives (les classiques folliculomes bénins).

Dans les *tumeurs histologiquement malignes*, le facteur macroscopique ne peut plus du tout entrer en ligne de compte ; et, microscopiquement, on ne peut que décrire analytiquement des aspects et des architectures ; les cellules peuvent se répartir en trois groupes : cellules granuleuses, cellules cubiques, cellules cylindriques ; les tumeurs constituées en totalité par un seul type morphologique se sont montrées l'exception ; il en est de même pour l'architecture.

Leuret étudie ensuite l'évolution anatomo-clinique :

1° *Comportement envers le péritoine* : Certaines tumeurs ne présentent aucune adhérence péritonéale, d'autres présentent avec le péritoine des adhérences banales de nature inflammatoire, généralement, mais non toujours, faciles à cliver chirurgicalement ; d'autres présentent des adhérences infiltrantes (dures, impossibles à cliver, l'ablation laissant du tissu néoplasique qui provoquera la récidive rapide) ; d'autres enfin font des greffes conjonctivo-vasculaires à petite ou à grande distance (ces greffes conjonctivo-vasculaires seraient propres aux tumeurs végétantes macroscopiquement, mais histologiquement bénignes : après adhérence inflammatoire, il y a établissement de la continuité tissulaire entre le conjonctif des végétations et le chorion péritonéal : ce sont ces tumeurs qui ont donné lieu aux appréciations les plus divergentes sur la notion de malignité, car, tout en étant bénignes, en n'envahissant pas et en ne donnant pas de métastases vraies, elles provoquent souvent la

mort par ascite et cachexie, et cependant elles sont d'autres fois susceptibles de très longues survies après ablation sûrement incomplète ;

2° Les *métastases lympho-ganglionnaires* sont, au contraire, une manifestation certaine de malignité vraie ; il semble que ce soient les tumeurs solides ou semi-solides qui soient le plus lymphophiles ;

3° L'*ascite* peut être séreuse (irritation péritonéale ou compression), gommeuse (rupture d'une poche kystique) ou hémorragique (carcinose péritonéale) ;

4° La dégénérescence maligne secondaire d'une tumeur primitivement bénigne est encore une modalité qu'il ne faut pas oublier.

Au total, Leuret dit avoir apporté surtout une méthode de travail fructueuse par l'analyse qu'il a faite des éléments anatomiques du pronostic.

Trompes. — Salpingites. — On lira dans le texte les mémoires :

1° De Mocquot sur l'*opération conservatrice type dans les annexites bilatérales* (*Gynécologie et Obstétrique*, avril 1937, p. 241) qui est, à son avis, celle qui enlève les deux trompes et en général un ovaire, et qui conserve, avec l'utérus, l'autre ovaire en totalité ou en partie ; après avoir indiqué les résultats favorables obtenus par lui, il précise les indications et les précautions à prendre ;

2° De Cl. Beclère sur l'*hydrosalpinx bilatéral ignoré* (*Société d'obstétrique*, mai 1937, p. 381). Cet intéressant mémoire a été suivi d'une polémique avec Cotte, d'où il ressort que, si c'est Cotte qui a le premier indiqué l'*intérêt* du cliché de contrôle pris le lendemain de l'hystéro-salpingographie, c'est Beclère qui en a montré la *nécessité* absolue chaque fois qu'on étudie la perméabilité tubaire par l'hystéro-salpingographie.

Grossesse tubaire. — Parmi les nombreux travaux consacrés à la grossesse tubaire, signalons les suivants.

A propos de la valeur du curettage explorateur. — 1° Siddal (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1936, t. XXXI, p. 420) dit qu'on trouve presque toujours une muqueuse déciduale, si la biopsie est faite moins d'une semaine après le début des hémorragies ; ensuite, sa fréquence est beaucoup moindre ;

2° Knepper (*Zentralblatt fur Allgemeine Pathologie*, 1936, t. LXIV, p. 327) rappelle que, jusqu'à présent, on ne considérait comme valable, pour affirmer qu'une déciduale n'était pas due à une grossesse extra, la constatation soit de villosités choriales, soit au moins de plasmodes multinucléés. Lui-même considère même, en l'absence de ces signes, qu'on peut affirmer l'avortement utérin quand on constate des plages de nécrose fibrinoïde, car, sur 47 cas étudiés par lui de muqueuse déciduale de grossesse extra, il n'en a jamais trouvé.

A propos de la pathogénie. — 1° Villard, Regad et Contamin (*Gynécologie et Obstétrique*, avril 1937, p. 305) s'efforcent de démontrer le *rôle essentiel des états endométrioïdes d'origine inflammatoire* ;

2° Holtz (*Acta Obstetrica Scandinavica*, 1936, t. XVI, p. 509) ne croit pas au rôle des salpingites franches, car, sur 810 qu'on a soignées conservativement, 140 ont eu ensuite une gestation normale, 3 seulement une grossesse tubaire ; de même pour l'avortement fébrile (288 cas, une grossesse extra). En revanche, il croit au rôle des hémorragies ovariennes dans la constitution d'adhérences péri-tubaires. Enfin, trois ans après, il trouve 60 p. 100 de nouvelles gestations, dont 17 p. 100 extra-utérines, ce qui lui paraît justifier la conservation des possibilités de gestation chez ces malades.

Épithélioma primitif de la trompe. — L'*épithélioma primitif de la trompe* a fait l'objet d'une revue générale de Leuret dans la *Gazette médicale de France* (15 mars 1937, p. 285).

Il survient habituellement entre quarante et cinquante ans. Les premiers signes fonctionnels peuvent être tantôt des douleurs de distension tubaire, tantôt des ménorragies, tantôt et surtout *une leucorrhée particulière*, séreuse ou gommeuse au début, plus tard plus épaisse, atteignant bientôt *une continuité désespérante*, avec par moments des vomiques, qui mettent fin à des crises de rétention douloureuses.

Les signes fournis par le toucher sont importants, mais variables : en général, il montre des annexes volumineuses, parfois le petit bassin est complètement bloqué.

Signalons que, dans un cas publié dans la thèse de Byron Carbonnel (Paris, 1936), Douay a pu faire le diagnostic précoce *grâce à l'hystéro-salpingographie*, sur le syndrome : hydrorrhée rosée après la ménopause, présence d'une masse annexielle gauche, image radiologique d'hydrosalpinx unilatéral.

Troubles fonctionnels. — Dysménorrhées. — 1° On sait toute l'importance d'un diagnostic causal avant d'entreprendre le traitement d'une dysménorrhée. Mathieu (*American Journal of Surgery*, 1936, t. XXXIII, p. 385) insiste sur l'intérêt de faire toujours l'*hystéro-salpingographie* dans les cas de dysménorrhée sérieuse. Nous-même y avons adjoint, dans un certain nombre de cas, l'*insufflation utéro-tubaire* (*Société d'obstétrique*, avril 1937), qui nous a permis de constater, dans certains cas, des courbes très particulières suggérant l'idée de contractions

rythmiques puissantes de l'utérus autour de la portion interstitielle de la trompe.

2° C'est d'ailleurs cette hypercontractilité prémenstruelle de l'utérus que diminue le *traitement par la progestérone*. Ainsi Elden et Wilson (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1936, t. XXXII, p. 91) ont obtenu, dans 8 cas sur 17, la disparition totale de la dysménorrhée en injectant, trois à six jours avant les règles, une dose de 4/25 d'unité-lapin ; les règles n'ont jamais été retardées par l'injection ; mais le traitement n'est que *palliatif*, et, si l'on ne fait pas l'injection un mois, la dysménorrhée reparaît aussitôt.

Crise intermenstruelle. — Wharton et Henricksen (*Journal of American Medical Association*, 1936, t. CVII, p. 1425) apportent leurs constatations opératoires de 30 cas. En particulier, dans 9 cas opérés le jour de la crise, il y avait un follicule rompu et du sang dans le péritoine, sans altération pathologique visible des organes pelviens.

Névralgies ovariennes. — Cotte (*Revue française de gynécologie*, octobre 1937, p. 703) *n'a pas eu de bons résultats par la sympathectomie chimique* (badigeonnage à l'isophénol des pédicules tubo-ovariens).

Kuster (*Archiv fur Gynækologie*, 1936, t. CLXI, p. 411) dit avoir constaté, dans 78 cas, de bons résultats par la section du pédicule à l'entrée dans le petit bassin, et il attribue un grand rôle aux lésions de varicocèle tubo-ovarien dans la genèse des douleurs.

Prurit vulvaire. — De très nombreuses publications ont été consacrées au *traitement du prurit vulvaire*, qui a, par ailleurs, été à l'ordre du jour du Xe Congrès de l'Association des gynécologues et obstétriciens de langue française, avec deux intéressants rapports de Vayssière et Cotte (*Gynécologie et Obstétrique*, septembre 1937, p. 209) et des discussions qui ont déjà été résumées dans un numéro de *Paris médical*.

Ne pas conseiller un traitement symptomatique sans avoir cherché la cause.

Comme traitement d'attente, Vayssière conseille de préférence les bains de siège froids, plutôt acides, de courte durée, suivis d'un séchage soigneux. Au besoin, pour permettre à la malade de s'endormir, lotions à base d'acide phénique à 1 p. 100 et d'hydrate de chloral. Ensuite, poudrage au talc stérilisé.

Dans les *prurits gravidiques*, généralement par infection locale, azotate d'argent à 1 p. 2 000 en cas de mycoses ou de bactéries, pastilles de stovarsol en cas de trichomonas.

Dans les *prurits non gravidiques par infection locale*, il faut agir énergiquement (électro-coagulation, bains vaginaux au nitrate d'argent à 1 p. 200, etc.).

Dans les *prurits dus à la carence folliculinique* il faut faire du benzoate de di-hydro-folliculine, à dose proportionnée à la gravité du cas ; il faut persister au moins deux mois avant d'affirmer l'échec.

Enfin, il ne faut pas oublier le diabète, la syphilis, les tares nerveuses et les psychoses greffées sur une affection organique disparue.

Quant à la chirurgie, elle offre la résection du nerf présacré et la névrotomie des nerfs honteux internes.

Cotte a fait 5 fois la résection du nerf présacré avec 2 guérisons complètes, 2 guérisons incomplètes et 1 échec. Dans ce dernier cas, la résection secondaire du nerf honteux interne a assuré la guérison.

Troubles neuro-végétatifs ménopausiques. — Mocquot et Moricard (*Société d'obstétrique*, 1937, p. 789) admettent que, chez la femme castrée, les troubles neuro-végétatifs et, en particulier, les bouffées de chaleur traduisent un déséquilibre fonctionnel entre l'antéhypophyse et le ganglion cervical supérieur. Or l'administration de testostérone, aussi bien que celle de la folliculine, ramène un aspect normal de l'antéhypophyse chez les animaux castrés. Il était donc logique d'essayer la testostérone dans le traitement de ces troubles neuro-végétatifs.

Ils ont employé l'*acétate de testostérone* dans 8 cas. Il y a eu, en général, une amélioration nette des troubles ; en particulier, une sensation d'euphorie et d'activité plus grande, parfois cependant une augmentation de l'instabilité nerveuse. Par contre, aucune action sur les troubles trophiques vulvo-vaginaux.

Mlle Cellière (*Thèse de Lyon*, 1937) apporte quelques observations où l'administration d'extraits utérins aurait amélioré les résultats donnés par l'administration d'extraits ovariens.

Stérilité. — 1° Nous avons vu plus haut, à propos des explorations, les travaux récents sur l'*insufflation utéro-tubaire*. Ajoutons-y l'article de Chatillon, de Genève (*Gynécologie et Obstétrique*, mai 1937, p. 321), qui vient opportunément rappeler que l'insufflation n'a pas qu'un rôle d'exploration, mais aussi un rôle thérapeutique certain.

2° Cl. Beclère (*Bulletin de la Société d'obstétrique*, juillet 1937, p. 568) pense cependant que toute femme stérile doit d'abord être *hystéro-salpingographiée*, et il apporte les résultats de l'étude de 110 cas observés en 1932, par François et lui. Ils ont trouvé ainsi 21 hydrosalpinx latents, dont 12 bilatéraux, 29 obturations sans hydrosalpinx, 32 perméabilités tubaires diminuées. Il n'y avait donc, sur ces 110 femmes, que 28 qui avaient des trompes normales (25 p. 100), et

7 d'entre elles sont devenues enceintes, alors que, sur les 32 malades à perméabilité diminuée, 3 seulement sont devenues enceintes (10 p. 100).

3° Dalsace et Mme Wechsler (*Société d'obstétrique*, mai 1937, p. 391) ont apporté quelques observations montrant le rôle favorable, dans la stérilité, de la diathermie et des ondes courtes, soit dans les cas de séquelles infectieuses, soit dans les cas d'hypoplasie et de dysménorrhée.

4° Cl. Beclère (*Société d'osbtétrique*, juin 1937, p. 453) emploie la diathermie dans les cas de stérilité par obturation tubaire incomplète ; il a ainsi obtenu 3 grossesses sur 32 cas (v. s.).

5° Pulsford et Palmer (*Société d'obstétrique*, juillet 1937, p. 575) apportent 10 observations de sténose et d'obturation tubaire traitées par les ondes courtes et les insufflations kymographiques répétées. De 4 obturations, une seule persiste, 2 se sont transformées en sténoses moyennes, une est devenue une sténose très lâche avec oscillations subnormales. 2 sténoses serrées se sont transformées en sténoses moyennes. De 4 sténoses moyennes, une est nettement améliorée, 2 ont subi une amélioration considérable avec réapparition des contractions tubaires. Plusieurs fois, ils ont vu le débouchage, impossible avant les ondes courtes, se produire après celles-ci, au cours de l'insufflation.

6° Quand toutes les explorations et toutes les thérapeutiques logiques sont restées négatives, on peut essayer l'*auto-hémothérapie*, qui a donné quelques résultats favorables à Abrami, Dalsace et Wallich (*Presse médicale*, 1937, t. I, p. 713).

7° Au point de vue chirurgie de la stérilité tubaire, signalons les deux cas d'*implantation ovaro-utérine* avec grossesse consécutive publiés par Panis, de Commercy (*Académie de chirurgie*, 1937, p. 686).

Divers. — Endométriose. — Philipp (*Zentralblatt fur Gynækologie*, 1937, p. 2) trouve de l'endométriose de l'ovaire chez 10 p. 100 de ses opérées.

En faveur de la théorie de Sampson, il publie un cas d'anomalie utérine avec atrésie d'une corne, qui s'accompagnait d'endométriose ovarienne de ce côté.

Pour lui, les kystes goudron seraient, plus d'une fois sur deux, des endométriomes (29 sur 46 de ses cas personnels).

Enfin Philipp prétend que le tissu endométriomateux perd, par la castration rœntgénienne, ses possibilités de réagir aux hormones. En effet, sur un cas d'endométriose inguinale irradiée, l'injection massive de folliculine (350 000 unités-souris de progynon) et de progestérone (3 fois 20 unités de proluton) n'a donné aucune réaction. Il en a été de même dans d'autres cas, avec des doses moindres.

Navratil et Kramer (*Klinische Wochenschrift*, 1936, p. 1756) publient une observation indiscutable d'endométriome développé dans la partie haute des muscles radiaux de l'avant-bras droit, deux ans après l'interruption artificielle d'une grossesse de trois mois. Pendant un an, il y a chaque mois, pendant la durée des règles, une douleur à la partie externe du coude. Pendant les règles, la grosseur a le volume d'un œuf de pigeon ; à distance des règles, elle diminue de moitié ; l'injection de progestérone dans la deuxième moitié d'un cycle retarde de neuf jours les règles et provoque l'augmentation douloureuse de la tumeur. L'opération montre qu'il s'agit d'un endométriome typique, sans présence de muscle lisse, et avec une infiltration inflammatoire lymphoplasmocytaire à la périphérie.

Cette observation ne leur paraît pouvoir être expliquée que par la théorie de la migration vasculaire de Halban.

Tuberculose utéro-annexielle. — Mme Coulombeix (*Thèse de Paris*, 1937, Arnette, édit.) étudie la *rœntgenthérapie de la tuberculose utéro-annexielle.*

Elle estime qu'on doit s'efforcer d'obtenir d'emblée la castration définitive. En effet, la conservation ou le retour de la menstruation n'est pas souhaitable, car les règles sont souvent douloureuses et longues, et surtout la congestion pelvienne qui les précède favorise les réveils des foyers pelviens et pulmonaires ; d'autre part, chez ces malades, les troubles de castration sont relativement peu marqués ; enfin la conservation de possibilité de grossesse ne doit pas entrer en ligne de compte, car les trompes sont habituellement lésées.

Traumatismes accidentels. — Pour les chirurgiens qui s'occupent de traumatologie et, en particulier, d'accidents du travail, nous ne pouvons que recommander la lecture du mémoire de Jeanneney et Dervillée, intitulé *Gynécologie et Traumatismes accidentels* (*Gynécologie et Obstétrique*, juin 1937, p. 409).

Héliothérapie, climatothérapie. — On lira également avec fruit l'article de Pierra (*Revue française de gynécologie*, 1937, p. 157) sur l'*héliothérapie en gynécologie*, et le rapport de Cattier (*Société d'hydrologie*, 1er mars 1937) sur l'*ovaire et le climat marin.*

Chirurgie gynécologique. — Anesthésie paramétrale. — Frydman, dans sa thèse (travail de la Clinique gynécologique de Broca) recommande l'extension de l'emploi de l'anesthésie paramétrale dans les opérations sur le col utérin, les dila-

tations du col, l'hystéroscopie et le curettage. Sur les 21 cas qu'il rapporte, il s'est agi 16 fois de gros utérus dits fibreux, et cependant la dilatation, l'hystéroscopie et le curettage ont été indolores ou supportables, malgré l'absence de préparation par des sédatifs. La technique employée a été celle décrite par Cotte, en 1923, mais sans infiltration complémentaire au niveau du cul-de-sac antérieur : l'anesthésie se produit par diffusion en une dizaine de minutes. Précaution essentielle, il faut aspirer plusieurs fois au cours de l'injection, pour s'assurer qu'on n'a pas pénétré dans un des vaisseaux du paramètre. La quantité d'anesthésique nécessaire pour imbiber sûrement le plexus nerveux paraît être de 15 centimètres cubes environ. Le point d'élection de la piqûre est à 1 centimètre environ en dehors et en arrière du bord latéral du col; à environ 1 centimètre de profondeur.

Incision pileuse latérale de Jayle. — Charbonnier, de Genève (*Société française de gynécologie*, 21 juin 1937) vient rappeler les avantages de l'incision de Jayle pour l'appendicectomie et l'abord des annexes, sur lesquelles on tombe directement.

La vascularisation artérielle de l'ovaire étudiée en vue de la chirurgie conservatrice. — P. Mocquot et C. Rouvillois (*Académie de chirurgie*, 20 octobre 1937, p. 1061) ont étudié la vascularisation artérielle de l'ovaire sur vingt pièces opératoires et sur dix pièces anatomiques, ces dernières pour vérifier le mode de division de l'artère tubo-ovarienne, car la section du ligament suspenseur de l'ovaire intéresse presque toujours les branches de division et non le tronc de l'artère tubo-ovarienne.

L'étude des pièces par la radiographie et la dissection les a conduits à distinguer quatre variétés.

Sur douze pièces, la branche ovarienne de l'artère utérine s'anastomose à plein canal avec la branche ovarienne de l'artère tubo-ovarienne ; ces deux branches forment une arcade, de calibre égal de l'une à l'autre de ses extrémités, très flexueuse souvent, qui longe le hile de l'ovaire ; de cette arcade naissent en dents de peigne les artérioles qui s'enfoncent perpendiculairement dans l'ovaire, devenant hélicines. Souvent une arcade anastomotique secondaire vient renforcer cette arcade principale. Dans cette disposition, il est impossible de distinguer les territoires.

Sur douze autres pièces, les deux territoires de l'utérine et de la tubo-ovarienne sont distincts, encore qu'anastomosés par une arcade. Dans cette variété, la ligature du pédicule tubo-ovarien au lieu d'élection habituel compromet la vascularisation du territoire artériel tubo-ovarien. D'autre part, l'épanouissement de l'artère utérine en branche anastomotique et branches ovariennes peut se faire près de l'ovaire ou près de l'utérus : une pince placée trop près de l'ovaire peut étreindre à la fois l'anastomose et les branches ovariennes, et compromettre la circulation dans la moitié interne de l'ovaire.

Sur quatre pièces, la vascularisation artérielle de l'ovaire provient en totalité de l'artère utérine, dont la terminaison vient faire un coude dans le ligament suspenseur ; trois fois, une fine artériole tubo-ovarienne venait se jeter dans ce coude.

Sur deux pièces, la vascularisation artérielle de l'ovaire provenait entièrement de la tubo-ovarienne ; il y avait cependant une branche anastomotique à l'utérine, naissant plus ou moins haut dans le ligament suspenseur.

Quant aux artères tubaires, elles sont réparties en trois groupes :

La tubaire externe, constante, est branche de la tubo-ovarienne ; née à une hauteur variable, elle croise la frange tubo-ovarienne et aborde la trompe dans sa portion ampullaire ; elle se divise à son contact en branche externe, que l'on suit jusqu'à l'extrémité de la frange tubo-ovarienne, et branche interne qui s'anastomose avec les tubaires interne et moyenne ;

La tubaire interne, très grêle, se détache au ras de l'implantation tubaire sur l'utérus d'une artère du fond utérin ;

Le système tubaire moyen est très variable, parfois absent, parfois formé de deux ou trois artères détachées de l'arcade ovarienne anastomotique.

En somme, l'irrigation ovarienne est indépendante de l'irrigation tubaire. — Il faut cependant, *lors de la salpingectomie*, se rappeler que 1° l'épanouissement de l'utérine peut se faire très près de l'origine de la trompe, 2° la tubaire externe ne se détache que quand elle croise la frange tubo-ovarienne, c'est donc là qu'il faut la lier pour éviter les branches ovariennes.

LES ENDOMÉTRIOMES

PAR

J. OKINCZYC

Il est au moins singulier d'entendre certains chirurgiens affirmer la fréquence des endométriomes, tandis que d'autres avouent n'en avoir jamais observé. C'est ainsi que Michon et Comte, qui n'étudient cependant que la localisation dans l'espace recto-vaginal, peuvent en rapporter 15 observations personnelles et 107 observations déjà publiées, et que Mondor peut dire, à la suite d'une communication de Brocq et Palmer à l'Académie de chirurgie : « Bien qu'attentif à le faire, je n'ai jamais découvert d'endométriome ovarien. » Je persiste à penser qu'il y a là un malentendu, et que les chirurgiens dont la statistique paraît vierge à cet égard n'ont pas toujours identifié histologiquement des petits kystes sanguins, des hématosalpinx ou des adénomyomes utérins, dont les pièces opératoires n'attiraient pas particulièrement leur attention. Cela est si vrai qu'actuellement la symptomatologie des endométriomes étant mieux connue, il n'est pas impossible d'en faire le diagnostic pré-opératoire, ce qui peut avoir, au point de vue des indications, une très grande importance.

En effet, devant un endométriome diffus du pelvis et du septum recto-vaginal, pris pour une tumeur maligne du rectum, on peut être amené, et ces cas existent, à pratiquer une hystérectomie et une amputation abdomino-périnéale du rectum, ce qui, indépendamment de la gravité d'une telle intervention, constitue contre une tumeur bénigne une mutilation disproportionnée, et en fait inutile. Bien qu'Oberling, surtout séduit par le côté pathogénique, nous dise que « le côté pratique n'est certainement pas le plus captivant du problème », nous pensons que les chirurgiens, qui doivent beaucoup aux histologistes dans cette question, ne peuvent pas, pour autant, négliger le côté pratique d'où dépend la guérison rapide et simple de leurs malades.

Nous grouperons, sous le nom d'endométriome, tout ce qui, depuis une trentaine d'années, a été décrit sous les appellations diverses d'adénomyomes, de solénomes, d'adénomyositis, d'adénométrite, d'endométriose, d'états endométrioïdes.

On désigne, en effet, sous le nom d'endométriome, très bien choisi, nous dit Moulonguet, « une néoplasie bénigne, constituée par le développement aberrant de la muqueuse utérine ; autrement dit, cette tumeur est constituée par des îlots d'épithélium cylindrique, entourés d'un stroma cytogène... Parfois, il s'y joint une couche de fibres musculaires lisses, et un véritable utérus en miniature est réalisé ».

Il ne s'agit pas là seulement d'une curiosité anatomique, car toute l'histoire clinique de l'endométriome est liée à ses réactions physiologiques, endocriniennes, qui sont celles de l'utérus normal : congestion et prolifération menstruelles, raptus hémorragique, transformation déciduale. Mais l'aberrance est cause des troubles déterminés par une fonction normale qui s'accomplit dans des conditions anatomiques anormales.

Aussi bien, quelle que soit son origine pathogénique, l'endométriome est une néoplasie, bénigne sans doute, mais qui présente ce caractère de posséder, du moins en apparence, le comportement des tumeurs malignes. C'est ainsi que nous verrons l'endométriome se propager sur place ; il récidive après ablation, non seulement sur place, ce qui peut être le fait d'une ablation incomplète, mais aussi à distance. Bien que la preuve n'ait pas été faite de façon incontestable de la propagation par voie veineuse ou lymphatique, certains auteurs, comme Hollmann, Schmitz, Sampson, Halban, Regaud et Gricouroff, semblent l'admettre.

Cependant, et c'est ce qui fait la différence, l'endométriome ne tue pas comme une tumeur maligne, et, de fait, son extension locale est plus le résultat d'un refoulement et d'une dissociation que d'une substitution de tissus ; ses récidives ne sont peut-être que des greffes opératoires, et ses métastases ne sont peut-être que la manifestation objective d'une tendance naturelle des cellules endométriales à la mobilité d'abord, et à la fixation secondaire par greffe. Enfin, nous ne trouvons pas dans l'endométriome l'activité désordonnée de la cellule et son développement anarchique comme dans les tumeurs malignes. Le passage à la malignité vraie a d'ailleurs été observé

dans un cas par Lecène, et Van Smith porte même cette fréquence des transformations malignes à 7,1 p. 100 des cas.

L'expérimentation a bien mis en évidence l'aptitude de la cellule endométriale à se greffer. Jacobson ensemence avec des fragments de muqueuse utérine le péritoine de la lapine et obtient constamment des greffes qui se fixent ordinairement sur le mésosalpinx, sur le ligament large, plus rarement sur le mésentère et une fois sur l'épiploon. Michon (de Lyon) obtient également des greffes de muqueuse utérine dans l'ovaire.

Étiologie. — Nous trouverons naturellement et le plus souvent les endométriomes au voisinage de la zone génitale, quelle que soit la théorie pathogénique invoquée, greffe ou malformation.

La localisation la plus fréquente est certainement l'ovaire dans la proportion de 60 p. 100 pour certains auteurs. Elle est peut-être aussi fréquente dans l'utérus, mais elle y passe plus souvent inaperçue. Les recherches à ce sujet ont surtout porté sur la fréquence comparée des fibromyomes et des adénomyomes ou endométriomes. Cullen, sur 1 283 cas de fibromyomes, trouve 75 cas d'endométriomes, soit 5,7 p. 100 ; et W.-C. Mac Carty et Blackmann, sur 3 388 fibromyomes, relèvent 211 endométriomes, soit 6,43 p. 100.

Vient ensuite la localisation dans le Douglas et l'espace recto-vaginal. Michon et Comte, qui en ont fait en 1926 une étude détaillée, ont pu en réunir avec 15 observations personnelles, 107 autres éparses dans la littérature.

Ce sont ensuite les ligaments de l'utérus : ligament large, ligaments utéro-sacrés et ligament rond dans sa portion intrapéritonéale comme dans son segment extrapéritonéal.

Les endométriomes de la trompe seraient moins rares qu'on ne l'a dit, (Santi). Nowak, examinant en série plusieurs centaines de trompes, en trouve 7 qui renferment des endométriomes, non décelés jusqu'alors cliniquement.

Ce qui est curieux, en tout cas, c'est la fréquence des endométriomes observés dans les moignons de trompes enlevés antérieurement par castration. C'est ainsi que Sampson, chez 147 patientes ayant subi la castration tubaire, trouve 142 fois des endométriomes à l'intérieur ou autour des moignons. Dans quelle proportion la castration antérieure peut-elle être rapportée à un endométriome primitif ? Sampson ne nous le dit pas. Mais la proportion est si forte qu'on est bien obligé d'admettre, dans cette apparition, un facteur d'un autre ordre, le traumatisme opératoire, par exemple, et l'aptitude des cellules utérines à se mobiliser et à se greffer.

On a signalé des endométriomes de l'ombilic. Cette localisation assez lointaine, et en apparence extrapéritonéale, a servi d'argument contre les partisans d'une greffe venue de la muqueuse utérine. Mais les rapports de l'ombilic avec le péritoine sont, au moins pendant certaines périodes du développement, assez étroits ; et en tout cas on peut se demander si toutes les observations d'endométriomes trouvés à distance ont bénéficié d'une exploration complète et minutieuse. Dans le cas où cette exploration est poussée jusqu'à l'abdomen, comme dans l'observation de Baltzer, avec l'endométriome de l'ombilic, on trouve associés des endométriomes de l'appendice, de la portion terminale de l'iléon, chez la même malade.

On peut toujours se poser la même question dans les cas d'endométriomes lointains. Quand on trouve un endométriome dans la cicatrice d'une incision pour ablation de l'appendice, on peut toujours se demander si l'appendice enlevé ne portait pas lui-même un endométriome greffé au contact d'un endométriome de l'ovaire. L'endométriome de l'appendice n'est pas une hypothèse, puisque Baltzer l'a observé, ainsi que Suzuki.

D'autres localisations sont plus rares, mais non exceptionnelles ; c'est ainsi qu'on a trouvé des endométriomes du mésentère, du mésocôlon, et au contact même de l'intestin, iléon ou gros intestin. Nous-même avons rapporté une observation d'un endométriome du côlon sigmoïde, ayant provoqué l'occlusion et nécessité une résection intestinale. Des cas semblables ont été rapportés par Meyer, par Josselin de Jong, par Hueber, par Cullen, par Lauche, par Suzuki, par Rebler, par Biebl et par Oberling.

Nous avons déjà dit que des endométriomes avaient été signalés dans des cicatrices d'incisions abdominales, pour opérations sur l'utérus ou les annexes, mais aussi pour opérations

sur l'appendice, ou dans la région inguinale après cure opératoire de hernies crurales ou inguinales (Sampson).

Ce que l'on n'a pas suffisamment dit, c'est la fréquente multiplicité des endométriomes, leur bilatéralité; qui sont souvent méconnues, du fait d'une exploration trop sommaire, et qui ne peuvent pas ne pas entraîner la conviction qu'au moins dans certains cas les greffes sont la règle et l'essaimage évident.

Pathogénie. — Dans quelle mesure l'examen de ces faits, déjà nombreux, mais souvent paradoxaux, peut-il éclairer la pathogénie de cette singulière affection ?

Quel que soit l'intérêt de cette étude, nous ne nous y attarderons pas, à cause de ce qu'elle renferme encore d'obscurité.

Nous retiendrons seulement une série de faits ou d'observations qui peuvent nous servir dans la critique de théories trop absolues.

Il n'est pas douteux que l'endométriome appartient à la période active de la vie génitale de la femme, de vingt à quarante-cinq ans. Mais cela veut dire seulement que l'endométriome obéit, comme la muqueuse utérine, aux influences endocriniennes et hormonales pour réagir, se développer et peut-être s'atrophier ; mais cela n'implique rien pour son apparition et son origine.

La multiplicité des localisations chez le même sujet appelle naturellement l'idée de greffe, plutôt que de propagation, car l'essaimage se fait le plus souvent dans la même zone, et les localisations lointaines peuvent trouver, pour les expliquer, un contact, un traumatisme opératoire ou accidentel qui éclaire cette anomalie.

Les endométriomes extrapéritonéaux dans les cicatrices peuvent être la conséquence d'un contact accidentel et méconnu, et les diverticules péritonéaux, même temporaires (ombilic, sacs de hernies, canal vagino-péritonéal, etc.) peuvent aider à la diffusion et à la greffe de cellules endométriales.

La bilatéralité sur les deux ovaires n'est pas spéciale à l'endométriome. Le revêtement ovarien jouit à l'égard des greffes d'un tropisme particulier. Qu'on se rappelle les tumeurs de Krückenberg et les tumeurs bilatérales des ovaires.

Dès lors, rejeter délibérément la théorie de la greffe, émise dès l'origine par Sampson, nous semble un peu arbitraire, et si on peut admettre une origine plus complexe pour un endométriome primitif, du moins la propagation par greffe semble bien confirmée par les faits observés.

Si l'affirmation de Nowak, qu'on n'a jamais observé de reflux du sang menstruel dans les trompes ni dans le pelvis au cours de la menstruation, nous semble trop absolue, si nous en jugeons par maintes observations personnelles positives, du moins la rupture des kystes sanguins endométriaux ne peut être contestée, et, par conséquent, la greffe de cellules endométriales véhiculées par ce sang épanché est-elle possible, et ceci donne raison à Sampson.

La localisation extrapéritonéale des endométriomes peut même, dans certains cas, s'expliquer par l'action *perforante* de villosités déciduales, l'endométriome pouvant subir les transformations normales de la muqueuse utérine. La seule réserve à faire dans ces cas d'endométriomes extrapéritonéaux spontanés, c'est qu'ils sont nécessairement associés à des endométriomes intrapéritonéaux, qu'on trouverait peut-être, si on les cherchait.

Il est, au point de vue de la migration des éléments de la muqueuse utérine vers le péritoine, une observation typique. C'est celle de Davis et Cron. Un cas de stérilité est traité par dilatation, curettage et insufflation. A l'opération ultérieure, on trouve les trompes *perméables*, adhérentes aux ligaments utéro-sacrés et, des deux côtés, on prélève sur les ligaments utéro-sacrés du tissu endométrial. N'est-ce pas là un fait presque expérimental de greffe par projection ?

Point n'est besoin, pour expliquer l'existence des endométriomes, de faire intervenir les inclusions mullériennes et surtout wolffiennes. A ce compte, d'ailleurs purement hypothétique, on peut mettre tout le monde d'accord en remontant jusqu'au cœlome, et on l'a fait. Dès lors, comme le dit Jayle, pourquoi ne pas remonter jusqu'à l'œuf ?

La seule objection valable contre la greffe a été formulée par Oberling et Hickel. La greffe explique la présence de tissu endométrial, mais non la prolifération néoplasique de l'endométriome. Il s'agit plutôt d'*endométriose* que d'*endométriome*. Cela est parfaitement juste ; et il convient de faire intervenir sur l'endométriose un nouveau facteur qui cadre d'ail-

leurs parfaitement avec les faits observés : celui de l'action de sécrétion interne de l'ovaire, qui limite le développement de l'endométriome à la période active de la vie génitale de la femme. Il y aurait ainsi deux temps dans l'évolution : phase d'endométriose qui peut être la seule et ne donner lieu à aucun symptôme ; phase d'endométriome par troubles endocriniens d'origine ovarienne.

Nous sommes en cela parfaitement d'accord avec Oberling et Hickel, qui défendent cette théorie, tout en admettant dans certains cas une métaplasie de l'endothélium péritonéal en épithélium de type utérin, ce qui est beaucoup plus du domaine de l'hypothèse.

Un hématosalpinx a souvent un endométriome pour cause déterminante ; de même, certaines hématocèles pelviennes sans grossesse ectopique décelable. Le chirurgien qui n'a jamais vu, croit-il, d'endométriomes a certainement opéré un certain nombre d'hématosalpinx ou de kystes hématiques de l'ovaire, sans les rapporter à leur véritable cause.

Or il ne s'agit pas seulement ici d'un souci de précision histologique et de classification ; nous verrons que l'évolution de l'endométriome requiert des précautions et des indications opératoires particulières, si nous voulons éviter les récidives et les greffes opératoires. A cet égard, la pathogénie elle-même ne doit pas demeurer une discussion purement spéculative, mais éclairer l'étiologie, les symptômes et la thérapeutique.

On observe les endométriomes de la puberté à la ménopause, mais surtout un peu après la puberté et jusque dans les années qui précèdent la ménopause, c'est-à-dire pendant la période la plus active de la fonction ovarienne.

L'observation de Brocq, chez une femme de cinquante-huit ans ayant dépassé la ménopause depuis huit ans, est exceptionnelle. Encore convient-il de faire remarquer que, chez cette malade, l'endométriome pouvait être très ancien et ne fut qu'une découverte fortuite chez une patiente qui fit des accidents de torsion d'un kyste de l'ovaire, et qui fut opérée pour ces accidents tout à fait indépendants de la présence d'un endométriome.

Les endométriomes subissent toutes les réactions normales de la muqueuse utérine. Avec le flux menstruel, il s'y produit des hémorragies cycliques et, si le sang ne trouve pas de voie d'échappement naturelle, il s'accumule en distendant les tissus, comme un hématocolpos dans les imperforations vaginales ; il forme alors ces kystes poisseux et goudronneux caractéristiques. Ces kystes peuvent même se rompre dans la cavité péritonéale ou dans le tissus sous-péritonéal, et donner lieu à des endométriomes diffus et disséquants, dont l'ablation pose un problème chirurgical des plus délicats.

La connaissance de tous ces faits peut éclairer la symptomatologie et permet de faire un diagnostic avant l'intervention, ce qui n'est jamais négligeabl.

Symptômes et diagnostic. — Le premier élément de ce diagnostic, c'est la périodicité des symptômes et leur concordance avec le moment des règles. Or, normalement, chez la plupart des femmes, les règles présentent une phase assez pénible qui précède immédiatement l'apparition du sang et qui cède le plus souvent avec le flux menstruel.

Mais que l'on suppose une rétention de ce flux, dans un utérus rétrofléchi, par exemple ; congestion et distension sont facteurs de douleurs qui durent jusqu'à l'expulsion des caillots formés par rétention et stagnation.

Dans l'endométriome, même mécanisme de rétention, mais non suivi d'expulsion, ce qui prolonge les douleurs au delà même du moment d'apparition du flux menstruel : d'où dysménorrhée et surtout dysménorrhée douloureuse.

Peu à peu cependant, dans les jours qui suivent les règles, les douleurs se calment, comme s'atténue la douleur d'un hématome traumatique avant même sa résorption.

Le sang épanché au centre d'un endométriome peut d'ailleurs trouver une voie d'écoulement, par rupture vers le péritoine ou vers la trompe, ou vers la cavité utérine : dans ce dernier cas, on voit apparaître des ménorragies ou même des métrorragies sans cause apparente, le flux se faisant à retardement.

Quelquefois, l'endométriome utérin communique par un canal diverticulaire avec la cavité utérine. C'est ainsi que Dœderlein et Herzog ont pu observer des métrorragies, provenant d'un endométriome implanté sur le col utérin, développé dans le ligament large, et dans lequel

une grossesse avait pu se développer, suivie d'avortement.

Souvent, encore, cet écoulement sanguin retardé prend l'aspect particulier décrit sous le nom de « pertes sépia », considérées comme caractéristiques des grossesses extra-utérines rompues. Ce peut donc être un diagnostic différentiel à faire, pas toujours facile, par l'association dans les deux cas de douleurs parfois atroces et de ces pertes noirâtres. Nous retiendrons, en faveur de l'endométriome, sa périodicité, sa coïncidence répétée avec les périodes menstruelles, et l'augmentation de volume de la tumeur à chacune des périodes menstruelles.

Si l'endométriome est développé dans le tissu cellulaire sous-péritonéal, la rupture diffuse le sang dans les mailles de ce tissu, et nous pouvons observer les endométriomes diffus du pelvis avec greffes secondaires, qui donnent à ces néoplasies l'aspect d'une tumeur maligne infiltrante. Sur ce seul aspect macroscopique, des malades ont subi, en plus d'une hystérectomie élargie, une amputation du rectum (Santy et Michon), ou la résection de la paroi antérieure du rectum (Renisch).

Le problème peut se compliquer de l'association de l'endométriome et de la grossesse ectopique. Nous avons déjà cité l'observation de Dœderlein et Herzog. L. Bazy en rapporte une autre. Hamant, Cornil et Mosinger comptent la grossesse extra-utérine parmi les complications de l'endométriome, et Nathan estime que l'endométriome prédispose à la grossesse extra-utérine.

C'est une recherche à poursuivre et qui pourrait éclairer l'étiologie encore obscure de la grossesse ectopique. Mais on s'explique parfaitement qu'un îlot de tissu endométrial puisse exercer sur l'œuf un certain tropisme et fixer la nidation dans la trompe ou dans l'ovaire.

Cette propriété d'hémorragies périodiques au moment du flux menstruel commande presque toute la symptomatologie de l'endométriome. Les variations ne dépendent que de la variété du siège de l'endométriome.

Dans l'utérus avec ou sans métrorragies, il provoque la déformation de l'utérus et fait penser au fibrome. Mais, chez une femme *jeune*, un petit fibrome métrorragique est très probablement un endométriome, et les indications thérapeutiques dans ce cas, pour n'être pas mutilantes chez une femme jeune, seront assez délicates.

Dans l'ovaire, ce sont les formations kystiques de l'endométriome qui sont la règle ; kystes de petit volume, à contenu poisseux, goudronneux, caractéristique.

Ces kystes peuvent se rompre (Sampson), provoquer même au moment de la rupture de petits ictus (Ahumada), des hématocèles pelviennes, des adhérences, des greffes. Rappelons encore la bilatéralité des lésions sur l'ovaire, non toujours concomitante, mais successive, et l'apyrexie de cette évolution, ce qui distingue l'endométriome des annexites, d'origine inflammatoire.

Dans le pelvis et le septum recto-vaginal, l'endométriome peut donner lieu a bien des erreurs de diagnostic, selon qu'il se présente sous la forme circonscrite ou diffuse. C'est encore la périodicité des douleurs et des accroissements de volume qui peuvent mettre sur la voie. Michon et Comte, qui en ont fait une étude très complète, signalent les troubles rectaux et la rectalgie menstruelle, le ténesme vésical, le coït douloureux, les métrorragies et parfois même les rectorragies. Comment, dans ces cas, ne pas croire à une néoplasie maligne partie du rectum et propagée à l'utérus et au vagin, ou partie de l'utérus et propagée au rectum.

Cullen et, après lui, Michon et Comte ont signalé chez ces malades, à l'examen au spéculum, la présence de petits *kystes bleus* soulevant la muqueuse du cul-de-sac postérieur du vagin.

Dans les régions plus éloignées de la zone génitale, ombilic, région inguinale, sacs de hernie, cicatrices d'incisions abdominales, le diagnostic est encore plus délicat ; mais le gonflement menstruel douloureux et l'accroissement de volume au moment des règles sont un argument de poids en faveur de l'endométriome. On a pu observer, à la suite d'opérations abdominales, des fistules persistantes avec écoulement sanglant pendant les périodes menstruelles (Krebs, Max Ballin).

Les plus difficiles à identifier, peut-être, sont les endométriomes de l'intestin. Les signes de sténose dominent alors et donnent à la lésion, fonctionnellement, radiologiquement et macroscopiquement toutes les apparences

d'une sténose néoplasique. Nous avons rapporté une observation d'endométriome du côlon sigmoïde qui avait commandé la résection intestinale. Monat a signalé la recrudescence des signes intestinaux au moment des règles.

Évolution. — De la puberté à la ménopause, l'endométriome n'a aucune tendance spontanée à la guérison, ce qui le distingue des affections inflammatoires et même de certaines grossesses ectopiques mortes et méconnues.

Il faut donc, en présence d'une affection traitée pour salpingite qui évolue *sans fièvre*, qui ne se modifie pas sous l'influence du repos, et qui même augmente de volume à chaque période menstruelle, penser à l'endométriome.

L'évolution de l'endométriome est progressive dans le sens de l'aggravation. Il y a donc là, au rebours des salpingites, une indication opératoire formelle.

Même les ruptures des endométriomes kystiques ne sont pas un mode de guérison et n'interrompent pas l'évolution. Si même la rupture est exceptionnellement accompagnée d'hémorragie grave, d'ictus ou d'anémie aiguë, elle peut se manifester par des métrorragies prolongées, quand le sang trouve sa voie par l'utérus et le vagin, ou par une hématocèle péri-utérine dont le volume s'accroît à chaque période menstruelle, ou enfin par le développement d'un endométriome diffus et disséquant quand la rupture se fait dans le tissu cellulaire sous-péritonéal ou dans le septum recto-vaginal.

La tendance aux récidives est encore un caractère propre aux endométriomes et qui pèse sur les indications opératoires. La chirurgie conservatrice, qui doit être notre règle majeure en toutes circonstances, est ici particulièrement décevante. Nous en avons rapporté plusieurs observations concluantes.

L'influence de la ménopause, de la castration paraît évidente ; c'est cette constatation importante qui doit diriger nos indications thérapeutiques. C'est dans ce sens que la pathogénie n'est plus une simple discussion spéculative, mais qu'elle aboutit à des conclusions pratiques. Quand Schickelé, en présence d'un endométriome diffus et récidivant, se résout à l'ablation des deux ovaires et obtient la guérison définitive, nous devons nous rendre à l'évidence de l'influence de la fonction ovarienne sur la prolifération de l'endométriome, et agir en conséquence dans nos indications thérapeutiques. Nous ne disons pas « indications chirurgicales » exclusivement, car on peut obtenir le même résultat par d'autres moyens que la stérilisation chirurgicale. Schickelé, lui-même, rapportant son observation, a soin d'ajouter qu'à cette époque on ne connaissait pas encore la radiothérapie.

Traitement. — Si, dans la plupart des cas, l'ablation d'un endométriome est chose relativement facile, dans d'autres, une exérèse complète peut entraîner de graves délabrements et des mutilations importantes, comme l'hystérectomie totale associée à une amputation du rectum (Santy et Michon). Parfois encore, l'ablation s'avère presque impossible, et nous avons noté dans certaines observations la mention : « opération incomplète ».

G. Van Smith, dans une statistique de 159 cas traités chirurgicalement, constate que le traitement conservateur est suivi d'insuccès ou de récidive dans 32,5 p. 100 des cas, et entraîne des opérations itératives dans 9,3 p. 100 des cas. Seule l'opération radicale, hystérectomie avec ablation des deux ovaires, amène la guérison.

King, sur 123 cas d'endométriomes pelviens traités chirurgicalement, accuse 3,2 p. 100 de mortalité opératoire. Cela paraît bien élevé pour une tumeur bénigne. 57 castrations totales ont donné 57 guérisons, tandis que 22 excisions de la tumeur sans castration n'ont donné que 13 guérisons. Tous ces faits légitiment la castration dans une affection qui peut évoluer sans interruption jusqu'à la ménopause et se renouveler, chaque mois, sous forme d'une véritable maladie menstruelle qui anihile ces malades.

Si nous ajoutons, à cette dysménorrhée douloureuse, la stérilité fréquente, habituelle de ces femmes, nous aurons encore moins de regrets d'envisager chez elles la castration et sa conséquence, la stérilisation.

Certaines localisations de l'endométriome comportent des indications particulières. C'est ainsi que l'endométriome de l'espace recto-vaginal a été étudié par Santy et Michon, Michon et Comte, d'une façon très complète. Dans le chapitre consacré au traitement, ils rapportent les interventions pratiquées ou

conseillées par Lockyer, Cullen, Donald. Nous ne sommes pas peu surpris de voir Santy et Michon accepter l'indication d'opérations étendues, comportant l'ablation du rectum, ou sa résection segmentaire, quand on se souvient que Schickelé avait obtenu la guérison définitive d'un de ces endométriomes récidivants, par la seule ablation des deux ovaires, et King obtenir 57 guérisons sur 57 cas, par la castration totale.

Pour l'endométriome de l'intestin, la preuve reste à faire pratiquement de l'influence de la castration sur son évolution et sa guérison. La difficulté n'est pas dans la solution de ce problème, car il n'y a pas de raison de penser que les choses se passeraient différemment pour cette localisation que pour les autres. Aussi bien, c'est la difficulté d'un diagnostic positif d'endométriome de l'intestin qui rend la solution délicate. Comment l'affirmer, même si on le soupçonne ? L'urgence des symptômes nous presse d'autre part ; nous sommes en présence d'une occlusion qui commande, avant toutes choses, une dérivation. Plus tard, l'aspect macroscopique est celui d'une tumeur maligne sténosante, et c'est alors la résection intestinale qui paraît logiquement s'imposer. Si, par bonheur, on avait pu acquérir la certitude d'une sténose *extrinsèque* et de l'intégrité de la muqueuse, on pourrait peut-être tenter une exérèse localisée de la tumeur, en tout cas difficile et dangereuse pour la vitalité de l'intestin, et complétée par un examen per-opératoire de la tumeur.

La présence simultanée d'autres endométriomes du pelvis ou de l'ovaire serait un argument de plus pour limiter l'intervention.

Les perfectionnements de la technique radiologique peuvent nous laisser espérer qu'il sera possible, dans ces tumeurs sténosantes, d'affirmer l'intégrité de la muqueuse, ce qui serait un sérieux argument en faveur de la tumeur bénigne et d'une opération limitée.

Nous avons fait allusion à l'examen per-opératoire ; nous ne saurions trop insister sur sa valeur d'indication dans des cas douteux ou difficiles. Nous pourrions rappeler l'observation de Metz où un diagnostic de cancer du rectum propagé au vagin fut réformé par une biopsie positive d'endométriome. La malade, qui avait été considérée comme à peu près inopérable, ou opérable au prix d'une intervention étendue et grave, fut traitée par radiothérapie et complètement guérie.

Ces faits et les constatations personnelles que nous avons pu faire dans l'emploi de la radiothérapie nous engagent à ne pas négliger ce mode de traitement dans les endométriomes et surtout dans ceux qui sont difficilement extirpables, malgré l'opinion quelque peu désenchantée et négative de Michon et Comte sur son efficacité.

En résumé, il y a des cas où, par action indirecte, la castration, pour mutilante qu'elle soit, est un moindre mal et réduit du moins au minimum les sacrifices et le risque opératoire.

Pour d'autres cas, on peut, semble-t-il, réduire encore le risque thérapeutique en substituant, à la castration chirurgicale, la castration par la radiothérapie. La radiothérapie, en tout cas, trouvera une indication idéale chez les malades qui présentent une récidive, après une première exérèse chirurgicale.

Bibliographie.

1. AHUMADA (J.-C.), Endométriomes de l'ovaire (Thèse Agrég. Buenos-Aires, *Las Ciencas*, 1928).

2. BALLIN (MAX), Fistules menstruelles post-opératoires et endométriales (*Surgery, Gyn. a. Obst.* vol. XLVI, n° 4, avril 1928, p. 525).

3. BALTZER (H.), Sur les proliférations endométrioïdes hétérotopiques (*Arch. f. Klin. Chir.*, t. CXLVII, fasc. 3, 15 octobre 1927, p. 555).

4. BAZY (L.), Sur les adénomyomes de l'appareil génital de la femme (*Bull. de l'Association française pour l'étude du cancer*, 1922, p. 157).

5. BROCQ et PALMER, Diagnostic clinique et opératoire des endométriomes de l'ovaire (*B. et Mém. de l'Acad. de chirurgie*, 2 décembre 1936, p. 1372).

6. MC CARTY et BLACKMANN (R.-H.), La fréquence de l'adénomyome utérin (*Annals of Surgery*, t. LXIX, n° 2, février 1919, p. 135).

7. CULLEN (TH.-S.), Adenomyoma of uterus (Saunders, édit., Philadelphie, 1908).

8. CULLEN (TH.-S.), Adenomyoma of the recto-vaginal septum (*John-Hopkin's Hosp. Bull.*, novembre 1917, p. 345).

9. CULLEN (TH.-S.), La distribution des adénomyomes contenant du tissu muqueux utérin (*The American Journ. of Obst. a. Diseases of Women a. Children*, t. LXXX, n° 2, août 1919, p. 130).

10. DAVIS (C.-H.) et CRON (R.-S.), Contribution à l'étude de l'endométriome (*Americ. Journ. of Obst. a. Gyn.*, vol. XII, n° 4, octobre 1926, p. 526).

11. DŒDERL et ƎR ZOG, Grossesse ectopique dans un adénomyome utérin (*Surgery, Gyn. a. Obst.*, t. XVI, n° 1, janvier 1913, p. 14).

12. DONALD (A.), Adenomyoma of the recto-

vaginal space and its association with ovarian tumours (*Journ. of Obst. a. Gyn. of the Brit. Empire*, vol. XXIX, 1922).

13. DONALD (A.), A statistical enquiry into clinical features of extra-uteriue adenomyomata (*Journ. of Obst. a. Gyn. of the Brit. Empire*, vol. XXXII, nº 3).

14. HALBAN, Hystéro-adénose métastatique : l'origine lymphogène de l'adéno-fibromatose hétérotopique (*Arch. f. Gyn*, t. CXXIV, fasc. 2, juin 1925, p. 457).

15. HAMANT (A.), CORNIL (L.) et MOSINGER (M.), Les états endométrioïdes Endométriose et endométriomes tubaires (*Presse médicale*, an. XXXVIII, nº 80, 4 octobre 1930.

16. HOLLMANN, Sur l'existence de muqueuse utérine dans la région inguinale. Étude des néoformations aberrantes de type endométrial (*Brun's Beitrage z. Klin. chir.*, t. CXXXV, nº 1, p. 84).

17. JACOBSON (V.), Nouvelles études sur l'autotransplantation du tissu de l'endomètre chez la lapine (*Amer. Journ. of Obst. a. Gyn.*, vol. VI, nº 3, septembre 1923, p. 257).

18. JAYLE, Le solénome du ventre de la femme (*Revue française de gyn. et d'obst.*, an. XIX, nº 6, juin 1926, p. 333).

19. KING, The clinical symptoms of pelvic adenomyomata (*The British Med. Journ.*, 27 septembre 1924).

20. KREBS (J.), Endométriome à fonction menstruelle du fascia superficialis (*Arch. f. Gyn.*, t. CXLI, fasc. 1, 12 mai 1930, p. 141).

21. LOCKYER, Fibroïds and allied tumours (Mac Millan, édit., Londres, 1918).

22. MATTINA (A.), Endométriome du Douglas (*Annal di Osstricia e Ginecologia*, an. LI, nº 2, 28 février 1929, p. 182).

23. METZ (V.), Endométriome simulant un cancer du rectum (*Arch. f. Gyn.*, t. CXLI, fasc. 1, 12 mai 1930, p. 193).

24. MICHON, Productions expérimentales d'endométriomes (*Soc. de Chir. de Lyon*, 23 juin 1925. Rapport de Cotte, in *Lyon chirurgical*, t. XXIV, nº 6, octobre-novembre 1927, p. 726).

25. MICHON et COMTE, Les adénomyomes de l'espace recto-vaginal (*Mémoire* in *Journal de Chirurgie*, t. XXVII, 1926, p. 385).

26. MORSE et PERRY, Endométriome pelvien diffus comprimant les uretères (*Amer. Journ. of Obst. a. Gyn.*, vol. XVI, nº 1, juillet 1928, p. 38).

27. MOULONGUET, Les endométriomes (in *Diagnostic anatomo-clinique de P. Lecène*, t. II, 2e partie, 1932, p. 335. Masson et Cie, édit., Paris).

28. MONAT, Deux cas de sténose intestinale par tumeurs développées aux dépens de greffes de tissu utérin (*The British Journ. of Surg.*, vol. XIV, nº 53, 1926, p. 76).

29. NATHAN, Contribution à l'étude de l'adénomyome et de l'adénomyose de la femme (*Thèse Doctorat*, Paris, 1929).

30. NOWAK (E.), La signification de la muqueuse utérine dans la trompe de Fallope (*Amer. Journ. of Obt. a. Gyn.*, vol. XII, nº 4, octobre 1926, p. 484).

31. OBERLING et HICKEL, Le problème de l'endométriome (*Bull. de l'Assoc. française pour l'étude du cancer*, t. XVI, 1927, p. 691).

32. OBERLING, Les endométriomes. Revue critique (*Ann. d'anat. path.*, 1924, vol. I, p. 541).

33. OKINCZYC (J.), Trois cas de tumeurs bénignes du côlon pelvien (Endométriomes et diverticulités) (*Bull. et Mém. de l'Académie de chirurgie*, 26 février 1936, p. 271).

34. OKINCZYC (J), A propos des endométriomes (*Bull. et Mém. de l'Acad. de chirurgie*, 13 janvier 1937, p. 22).

35. RENISCH, Contribution à l'étude de l'adénomyositis utéri et recti (*Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn.*, t. LXX, fasc. 2, 1912, p. 585).

36. SAMPSON (J.-A.), Kystes hématiques perforants de l'ovaire (*Arch. of Surgery*, 1921, T. III, nº 2, p. 245).

37. SAMPSON (J.-A.), Endométriose du sac d'une hernie inguinale, associé à endométriose péritonéale et à un kyste endométrial de l'ovaire (*Amer. Journ. of Obst. a. Gyn.*, vol. XII, octobre 1926, p. 459).

38. SAMPSON (J.-A.), Endométriose inguinale (*Amer. Journ. of Obst. a. Gyn.*, vol. X, nº 4, octobre 1925, p. 462).

39. SAMPSON (J.-A.), Infection des kystes endométriaux des ovaires (*Amer. Journ. of Obst. a. Gyn.*, vol. XVIII, nº 1, juillet 1929, p. 1).

40. SAMPSON (J.-A.), L'endométriose après salpingectomie (*Amer. Journ. of Obst. a. Gyn.*, vol. XX, nº 4, octobre 1930, p. 443).

41. SANTI (E.), Considérations sur l'adénomyome de la trompe (*Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn.*, t. LXXI, fasc. 5, 1912, p. 619).

42. SANTY et MICHON, Endométriomes de l'espace recto-vaginal (*Soc. de chir. de Lyon*, 12 janvier 1928, in *Lyon chirurgical*, t. XXV, nº 3, mai-juin 1928, p. 330).

43. SCHICKELÉ, Les endométriomes du péritoine pelvien, de l'ovaire et du tissu paravaginal (*Bull. de la Soc. anat. de Paris*. Séance du 12 juillet 1923, an. LXXXXIII, fasc. 20, 6e série, p. 601).

44. SCHNITZ (E.), Ectopie de la muqueuse utérine dans l'ovaire et le canal inguinal (*Amer. Journ. of Obst. a. Gyn.*, vol. XIII, nº 6, juin 1927, p. 705).

45. SMITH (G. VAN), L'endométriome (*Amer. Journ. of Obst. a. Gyn.*, vol. XVII. nº 6, juin 1929, p. 806).

46. SUZUKI, L'adénomyome et l'adénomatose endométrioïdes de l'appendice (*Virchow's Arch.*, vol. CCL, fasc. 3, juin 1924, p. 579).

47. VOLK, Un cas rare d'adénométrite chez une vierge de vingt-cinq ans (*Gynækologische Rundschau*, t. VI, fasc. 9, 1912, p. 321).

ACTUALITÉS MÉDICALES

Traitement chirurgical des adénopathies dans le cancer du col.

Dans le traitement du cancer du col, il n'est guère de chapitre qui soit plus discuté que celui des métastases ganglionnaires.

RAYMOND DIEULAFÉ présente sur ce sujet un rapport particulièrement opportun (Congrès de gynécologie de Toulouse, mai 1937, résumé dans *Gynécologie et Obstétrique*, p. 229-237).

Tout d'abord les ganglions sont-ils fréquemment envahis dans le cancer du col? Selon les auteurs on trouve des pourcentages les plus variés ; on se rappelle d'ailleurs la controverse de Leveuf et Gricouroff, et la possibilité de « pseudo-métastases ganglionnaires ».

Le siège des ganglions et leur atteinte restent donc très discutés.

Il semble bien toutefois que la fréquence des envahissements ganglionnaires ait été peut-être exagérée.

D'ailleurs les anatomistes eux-mêmes ne sont pas d'accord sur les connexions ganglionnaires des lymphatiques de l'utérus ; l'anatomie pathologique soit au cours des autopsies, soit au cours des interventions, n'est que d'un faible secours, car il faudrait faire l'examen histologique de tous les ganglions rencontrés.

La technique de ces exérèses est passée par trois phases : d'abord opération très large avec tout le tissu cellulaire du petit bassin, voire même des fosses iliaques et de la région lombaire ; puis on se contente du tissu cellulaire sans les ganglions ; enfin exérèses limitées, à la demande des lésions. Cette dernière manière n'est d'ailleurs pas exempte de critiques théoriques et surtout pratiques. Le taux de mortalité est le double de celui du Wertheim classique, du fait de l'hémorragie et surtout de l'infection.

Dieulafé conclut que toutes les méthodes sont encore à l'essai, et que l'accord est loin d'être fait pour le moment.

Les résultats éloignés de ces exérèses ganglionnaires ne permettent pas de trancher : Kamniker a plus de récidives ganglionnaires après Wertheim qu'après opération non élargie ; d'autres auteurs observent le contraire.

Stœckel traite 200 cas par les rayons X et n'observe aucune récidive. Dieulafé propose une technique simple et non dangereuse d'exérèse du ganglion dit principal.

ÉT. BERNARD.

Endométriomes : considérations générales à propos de deux cas.

L'accord n'est pas encore fait sur la pathogénie des endométriomes. ROCMANS (de Bruxelles, Clinique universitaire de gynécologie du professeur Delporte) en rapporte 2 cas qui semblent relever d'une étiologie différente. L'un se présentait comme une tumeur libre de la partie supérieure du ligament large ; l'autre était une tumeur adhérente de la cloison recto-vaginale.

Dans le premier cas, la tumeur, du volume d'une noix, située devant l'ovaire, a pu être aisément isolée et libérée ; au contraire, la tumeur du Douglas a été traitée par radiumthérapie.

A ce propos, Rocmans rappelle que les productions endométrioïdes sont de véritables amas de glandes utérines et, par conséquent, subissent, comme la muqueuse utérine elle-même, l'influence des hormones ovariennes. Les hémorragies menstruelles peuvent donc conduire à l'élaboration de kystes hémorragiques (kystes dits « chocolats »).

Si la symptomatologie de ces « utérus miniatures » est assez typique : poussées menstruelles douloureuses et hémorragiques, leur localisation est essentiellement variable et peut être aussi bien génitale qu'extra-génitale (cloison recto-vaginale, appendice, vésicule, ombilic, cicatrice de laparotomie).

Les théories pathogéniques se ramènent à trois hypothèses : greffes de tissu endométrial par implantation ou transplantation opératoire, métaplasie d'origine séreuse ou muqueuse, enfin théorie embryonnaire.

Chacune de ces théories explique un certain nombre de cas, aucune ne les explique tous.

Le traitement varie suivant les cas : l'excision de la tumeur est le procédé idéal mais parfois impossible ; on a recours alors soit à la castration, souvent mais pas toujours suffisante, ou à la curiethérapie, qui semble spécialement indiquée en cas d'endométriome de la cloison recto-vaginale.

ÉT. BERNARD.

Conservation du sang en vue de la réaction de Bordet-Wassermann.

Il serait fort utile, dans un certain nombre de cas, d'empêcher les altérations microbiennes du sang prélevé en vue de la réaction de Bordet-Wassermann, en particulier lorsque les échantillons sont adressés à des laboratoires éloignés et pendant la saison chaude.

Les corps chimiques susceptibles d'être employés comme agents de conservation du sang destiné à la réaction de Bordet-Wassermann doivent remplir les conditions suivantes : 1° conserver le sang aseptique ; 2° permettre la coagulation normale du sang ; 3° ne pas provoquer l'hémolyse ; 4° conserver le plus possible au sérum sa couleur et sa limpidité ; 5° ne détruire ni affaiblir aucun des éléments mis en œuvre dans la réaction ; 6° ne posséder aucune influence sur le sens de la réaction de Bordet-Wassermann.

L. BOYER (*Marseille médical*, 15 février 1937), passe en revue de nombreuses substances préconisées à cet effet. Tous ces composés présentent des inconvénients obligeant à les éliminer : soit qu'ils provoquent la floculation des sérums ou l'hémolyse, soit qu'ils troublent les phénomènes physicochimiques de l'absorption de l'alexine, ou modifient les résultats de la réaction.

Finalement, l'auteur s'est arrêté à l'emploi du sulfate neutre d'ortho-oxyquinoléine, déjà préconisé par M. Nicolle pour la conservation aseptique des sérums thérapeutiques.

Sa présence ne modifie en rien la coagulation sanguine, ni les caractères apparents du sérum.

Les hématies ne subissent aucun dommage dans l'eau physiologique additionnée de cette substance à 1/10 000 et au delà ; la présence de sérum sanguin permet d'atteindre la concentration de 1/1 000 sans noter la moindre hémolyse.

Dans le sang total, additionné de sulfate d'oxyquinoléïne, à doses égales ou inférieures à 1/1 000, le sérum exsudé conserve sa teinte normale. Le sérum sanguin reste limpide.

Ce corps favorise la conservation du complément, ne modifie pas le titre de l'ambocepteur anti-hématies et ne change en rien les réactions hémolytiques, ni aucun des divers facteurs qui conditionnent la réaction de Bordet-Wassermann.

Mais le pouvoir bactéricide des doses préconisées n'est pas absolu, certains germes hyperrésistants peuvent échapper à l'action de l'antiseptique. Il convient donc, malgré l'addition de sulfate d'oxyquinoléine, de pratiquer les prises de sang en se conformant autant que possible aux bonnes règles de l'asepsie.

JEAN LEREBOULLET.

Le traitement chirurgical de la maladie de Pick (cirrhose cardiotuberculeuse de Hutinel).

On sait la gravité de cette manifestation de la symphyse péricardique d'origine tuberculeuse. F. BENEDETTI-VALENTINI (*Il Policlinico, Sez. Pratica*, 18 octobre 1937) rapporte la belle observation d'un adolescent de seize ans qui présenta, dans une première période, un tableau de polysérite tuberculeuse qui fut traitée par des ponctions répétées du péricarde ; puis le liquide se tarit et on vit se constituer le tableau de la cirrhose cardiotuberculeuse avec une ascite désespérément récidivante et une grosse insuffisance cardiaque. Devant la gravité de ce tableau, on pratiqua une opération de Brauer, complétée quelques mois plus tard par une phrénicectomie gauche. Les résultats furent excellents ; on vit disparaître les symptômes d'insuffisance cardiaque, la volumineuse ascite, et petit à petit le malade guérit complètement et est capable actuellement de se promener à pied pendant assez longtemps. Ce résultat est très beau, surtout si on le compare à l'évolution habituelle de pareilles lésions ; mais l'auteur fait remarquer que les suites opératoires immédiates furent mouvementées et qu'une surveillance attentive de l'état du cœur s'impose en pareil cas.

JEAN LEREBOULLET.

Purpura hémorragique.

La question du pronostic du purpura hémorragique et de l'action de la splénectomie est toujours à l'ordre du jour. MM. WINTROBE, G.-M. HAVRAHAN et C.-B. THOMAS (*The Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 9 oct. 1937) ont étudié, pendant trois ans, 62 cas de purpura hémorragique ; la splénectomie a été pratiquée dans 19 cas. L'affection est prédominante dans l'enfance et dans l'adolescence ; le caractère familial est noté dans 13 cas. L'évolution du purpura hémorragique est extrêmement variable : avec le traitement médical, la guérison d'un épisode aigu est la règle ; les récidives sont fréquentes, surtout chez la femme ; une rechute fatale est survenue chez une malade dix-neuf ans après l'épisode initial. La splénectomie ne semble pas aux auteurs le traitement spécifique du purpura hémorragique, quoique ce soit le traitement symptomatique le plus radical ; il existe un risque opératoire, et les récidives ne sont pas exceptionnelles ; la splénectomie ne doit, en tout cas, être pratiquée que lorsqu'elle est véritablement indiquée par l'importance ou le caractère récidivant des hémorragies, et seulement en dehors des périodes hémorragiques.

JEAN LEREBOULLET.

Production de tumeurs par le thorostrat.

A propos d'une communication de P. Nieaud, A. Béclère a récemment insisté sur les dangers des injections de substances radioactives. Un article récent de L. BOGLIOLO (*Pathologica*, t. XXIX, n° 551, 15 septembre 1937) souligne les dangers du thorostrat ; c'est à Roussy, Oberling et Guérin que revient le mérite d'avoir montré que les injections de thorostrat pouvaient provoquer localement, chez les rats, le développement d'un sarcome ; ces auteurs n'eurent pas de résultats aussi nets chez les souris blanches et les poulets. Bogliolo a fait de nouvelles tentatives sur des souris blanches provenant d'un élevage où les tumeurs spontanées sont exceptionnelles et présentant une résistance indiscutable à la production de tumeurs expérimentales par application de goudron. 16 souris ont reçu dans le tissu sous-cutané de la partie inférieure de l'abdomen un centimètre cube et demi de thorostrat réparti en quinze injections faites dans l'espace d'un mois ; beaucoup moururent assez vite ; les survivantes reçurent, après un repos de deux mois, la même dose de thorostrat dans les mêmes conditions ; 4 survécurent et, parmi elles, 3 moururent sans présenter de tumeurs, cent quatre-vingt-seize ; deux cent soixante-treize et trois cent treize jours après la première injection ; chez la dernière, on constata, au bout de deux cent quatre-vingt-quinze jours, une tumeur au point où le thorostrat avait été injecté ; la mort survint le trois cent neuvième jour, soit deux cent onze jours après la dernière injection, et la tumeur avait à ce moment le volume d'une petite noix ; l'examen histologique montra qu'il s'agissait d'un sarcome fusocellulaire fasciculé. Des greffes de la tumeur dans le tissu sous-cutané ou le péritoine de quatre souris n'ont rien donné, tout au moins dans le délai de quarante jours pendant lequel les animaux furent au maximum conservés.

LUCIEN ROUQUÈS.

Une complication rare de la thoracentèse.

Chez un malade de dix-huit ans, on constate, dans la partie supérieure et antérieure du creux de l'aisselle gauche, une petite tuméfaction qui présente tous les caractères d'un anévrysme artério-veineux ; l'opé-

ration confirme ce diagnostic et montre qu'il s'agit d'un anévrysme variqueux avec sac formé aux dépens de la veine et mesurant 3 centimètres sur 1 (type II de la classification de Broca). Cet anévrysme s'est développé sur des branches des vaisseaux mammaires externes après des thoracentèses faites pour évacuer un épanchement purulent enkysté dans l'aisselle, complication d'un pneumothorax thérapeutique. Il s'agit d'une étiologie exceptionnelle, car les thoracentèses sont, dans la règle, faites à un niveau plus bas, où elles ne risquent pas de léser de vaisseaux, puisque le pédicule intercostal est caché derrière le bord inférieur de la côte (G. LUZZATO-FEGIZ : *Annali dell' Istituto Carlo-Forlanini*, t. I, n° 2, février 1937).

LUCIEN ROUQUÈS.

La mouche domestique, agent éventuel de diffusion de la fièvre ondulante.

Le rôle des insectes dans la diffusion de la fièvre ondulante ne doit pas être tenu pour nul ; Horrocks a trouvé des *Brucella melitensis* dans l'intestin de puces récoltées sur des chèvres infectées. Wolmann a fait des expériences sur des mouches et a conclu que la *Brucella abortus* pouvait être transportée par les insectes contaminés pendant vingt-quatre heures au moins pour la mouche domestique, et quarante-huit heures au moins pour la mouche verte. Mais les expériences de Wolmann n'ont porté que sur une dizaine de mouches au total, nombre insuffisant pour trancher une question aussi importante. G. NEGRO (*Giornale di Batteriologia e Immunologia*, t. XIX, n° 1, juillet 1937) a repris cette étude sur une grande échelle, utilisant des mouches domestiques nées de larves développées aseptiquement et conservées à l'abri de toute contamination ; ces mouches étaient ensuite placées dans des tubes contenant un coton imbibé de lait renfermant des *Brucella melitensis*, mises dans des tubes stériles, puis au bout d'un temps variable dans d'autres tubes contenant de la gélose. Les résultats ont été absolument démonstratifs, et on peut admettre que la mouche domestique reste porteuse de *Brucella* pendant deux à huit jours après la contamination ; les bacilles isolés de ces mouches ont pour les cobayes la même virulence que les bacilles témoins.

On pouvait objecter que la persistance des *Brucella* sur les mouches était due à leur état préalable d'asepsie ; il n'en est rien, car Negro a réussi à isoler dans quelques cas des *Brucella melitensis* de mouches développées librement.

LUCIEN ROUQUÈS.

L'adrénaline intraveineuse, traitement adjuvant des brucelloses.

Pour G. BAGNARESI (*Rassegna di Fisiopatologia clinica e Terapeutica*, t. IX, n° 9, septembre 1937), le traitement de choix des brucelloses est la vaccinothérapie spécifique intraveineuse préconisée par Ferrata et Di Guglielmo ; mais il n'est pas exceptionnel qu'après une phase d'apyrexie plus ou moins longue il y ait une rechute ; dans ces cas, la rate reste grosse et il est logique d'admettre qu'elle constitue un réservoir de microbes. Bagnaresi a pensé qu'il serait utile de réduire la splénomégalie et a employé dans ce but l'adrénaline intraveineuse à toutes petites doses, suivant la technique qu'Ascoli a proposée pour le traitement des splénomégalies paludéennes. Deux observations semblent indiquer que cette méthode peut donner de bons résultats lorsque la vaccinothérapie a produit une rémission ; elle améliore l'état général des sujets et paraît abréger nettement la durée de la maladie.

LUCIEN ROUQUÈS.

L'hormone antigonadotrope de l'épiphyse.

Que l'on expérimente sur le lapin le rat ou la souris, en injectant simultanément une forte dose d'extraits de glande pinéale (extrait de deux ou trois glandes d'origine humaine) en même temps que 50 à 100 unités-rat d'une bonne hormone gonadotrope, l'action de cette dernière est entièrement inhibée.

En renouvelant ultérieurement l'administration des extraits gonadotropes seuls, P. ENGEL et W. BUÑO (de Montevideo) (*Wiener Klin. Woch.*, 14 août 1936, n° 33, p. 1018) ont déterminé l'apparition de gros hématomes dans les ovaires. Ces expériences n'auraient pas été confirmées par des recherches de Vinals qui aurait utilisé des macérations d'épiphyse de bœufs, et qui aurait en outre émis l'hypothèse que l'action de cette glande serait différente chez les sujets jeunes et chez les sujets adultes.

Engel et Buño, en utilisant un produit allemand, l'épiphysan Richter, injecté par voie intraveineuse en même temps qu'une hormone gonadotrope de la même maison provenant de l'urine de jument, chez des lapines jeunes, constatèrent que les ovaires de ces animaux n'avaient, subi aucun changement, alors que ceux des témoins qui n'avaient reçu que l'hormone lutéinisante sans épiphyse étaient nettement hémorragiques. Sur des femelles adultes, les résultats obtenus auraient été du même ordre.

M. POUMAILLOUX.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 7640-36. — IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

DE L'OXYGÉNOTHÉRAPIE DANS LES PNEUMOPATHIES AIGUËS (1)

PAR

le Pr Charles HÉDERER et le Dr Louis ANDRÉ
Médecin en chef de 1re classe Médecin de 1re classe
de la Marine,
Directeur du Attaché au
Laboratoire de physiologie du Centre d'études,
Médecins des hôpitaux de la Marine.

L'expérience, acquise pendant la guerre, a consacré définitivement la haute valeur thérapeutique de l'oxygène chez tous les sujets dont les poumons lésés par des gaz caustiques (suffocants ou vésicants) sont incapables d'assurer une hématose normale.

Cette action bienfaisante s'exerce également, pour les mêmes raisons, chez les malades atteints d'une affection anoxémiante.

Le traitement du besoin d'oxygène *devrait* donc entrer dans la pratique médicale courante. Or il n'en est rien.

La voie tracée par les physiologistes reste mal connue des praticiens. Si personne ne conteste l'efficacité de l'oxygène, en revanche, l'on discute encore sur ses modalités d'administration.

De nombreux appareils, dont certains ont fait l'objet d'une bonne étude expérimentale, sont tour à tour préconisés. Il n'y aurait donc que l'embarras du choix, si tous ces dispositifs étaient capables de rendre, *en clinique*, les services qu'on leur demande.

Mais, entre l'*homme normal* qui, au laboratoire, sert à mettre au point tel ou tel inhalateur et le *malade* qui doit utiliser cet inhalateur, la marge est si grande que l'on ne saurait — l'expérience nous l'a montré — appliquer sans fortes réserves, au second, les conclusions obtenues avec le premier.

De même, l'asphyxié inerte, que l'on gave temporairement d'oxygène, n'a rien de commun avec le pulmonaire anhélant et fiévreux que l'on soumet, pendant des heures et des jours, à l'oxygénothérapie. L'un acceptera n'importe quel masque jusqu'à reviviscence ; l'autre supportera difficilement ce masque pendant une demi-heure !

(1) Cette étude n'envisage que l'*oxygénothérapie* par voie pulmonaire, qui, physiologiquement, prime de très loin toutes les autres voies d'administration. Elle sera complétée par des recherches sur la *carboxygénothérapie* (en clinique) qui sont en cours actuellement.

L'oxygénothérapie soulève donc un problème technique que l'on doit reprendre au *chevet du malade* en s'inspirant des travaux physiologiques, non seulement pour déterminer le mode optimum d'administration du gaz, mais aussi pour établir des *règles thérapeutiques* qui mettront l'utilisateur à l'abri des erreurs et des fausses manœuvres.

Par ailleurs, nul ne contestera la nécessité d'arrêter, dès le temps de paix, pour les pulmonaires ou cardio-pulmonaires en mal d'oxygène, une méthode applicable, éventuellement, aux victimes de l'arme chimique.

Nous y apportons notre contribution, en profitant du vaste champ d'expériences que constitue, à Toulon, l'hôpital maritime de Sainte-Anne, doté, depuis deux ans, d'une installation d'oxygénothérapie collective où l'on traite tant de soldats noirs atteints d'affections respiratoires anoxémiantes.

L'ensemble de nos travaux paraîtra ultérieurement dans les *Archives de médecine et de pharmacie navales*. Nous nous contenterons de les résumer ici, pour en dégager surtout des conclusions pratiques (2).

I. — Les appareils de l'hôpital Sainte-Anne (3).

La salle d'oxygénothérapie collective de l'hôpital Sainte-Anne permet de traiter simultanément, et de façon continue, 14 malades répartis dans des boxes vitrés.

Deux batteries interchangeables, comportant chacune 6 grandes bouteilles de 45 litres où l'oxygène se trouve comprimé à 150 kilogrammes et 1 bouteille d'acide carbonique de 25 litres alimentent, sous basse pression, une tuyauterie de distribution.

A la tête de chaque lit, se trouve un « pulmoxygénateur » Héderer relié à cette double canalisation d'oxygène et d'acide carbonique.

(2) Nous avons pu entreprendre cette étude grâce aux grandes ressources cliniques de l'hôpital Sainte-Anne et à l'extrême amabilité de M. le médecin en chef Gouriou, professeur de clinique médicale à l'École d'application, qui nous a ouvert si largement ses services. Qu'il veuille bien trouver ici nos très amicaux remerciements.

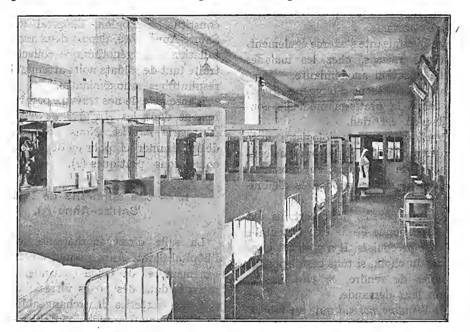
(3) Les installations d'oxygénothérapie de l'hôpital maritime de Sainte-Anne ont été réalisées, industriellement, pour le gros œuvre, par la « Société des gaz industriels de province » (G. I. P.), 155, boulevard Malesherbes, et les appareils d'inhalation (pulmoxygénateurs) ont été fournis par les Établissements E. Spengler, 16, rue de l'Odéon, à Paris.

Entre le « pulmoxygénateur », qui permet de délivrer un mélange gazeux défini, voire différent pour chaque malade si la chose est utile, et le dispositif d'inhalation — dispositif que l'on peut changer à volonté — se trouve un sac compensateur avec soupape de sécurité.

Un quartier-maître infirmier ou une dame infirmière surveille le fonctionnement des appareils et les malades en traitement.

II. — La technique expérimentale.

Pour suivre et contrôler les effets de l'oxygénothérapie sur nos malades, nous avons pratiqué divers examens cliniques et biologiques, avant et après l'administration du gaz.



Vue de la salle d'oxygénothérapie collective de l'hôpital maritime Sainte-Anne, à Toulon (fig. 1).
Cette salle comporte quatorze lits, disposés sur deux rangées et opposés par la tête, de part et d'autre d'une cloison médiane. Dans chaque box se trouve un « pulmoxygénateur ».

Examen clinique. — Chez les sujets atteints d'affections pulmonaires anoxémiantes (pneumonies, broncho-pneumonies, congestions aiguës...) que nous avons traités exclusivement afin d'obtenir des résultats plus faciles à comparer, le besoin d'oxygène s'extériorise surtout par de la cyanose et par des troubles du rythme respiratoire. Mais, en dehors de ces signes objectifs — qui sont loin de donner les renseignements précis et constants que l'on admet en littérature — il y a lieu de tenir le plus grand compte des sensations du malade. Ce sont, bien souvent, les signes subjectifs, spontanément exprimés, qui renseignent le mieux sur l'importance de l'anoxémie et sur les effets produits par l'administration du gaz.

Les réactions du pouls et de la tension artérielle ont aussi fait l'objet d'un contrôle systématique.

Examens biologiques. — Nous nous sommes contentés, ici, de doser l'oxygène du sang artériel avec l'appareil de Haldane, selon la technique employée, en France, par Duffour (Bordeaux, 1933) et perfectionnée par Mlle Nury (Lyon, 1936).

Les ponctions étaient pratiquées soit dans l'artère radiale (gouttière du pouls) soit dans la fémorale (triangle de Scarpa). Avant l'inhalation, l'on déterminait le taux de saturation oxyhémoglobinée dans le sang recueilli :

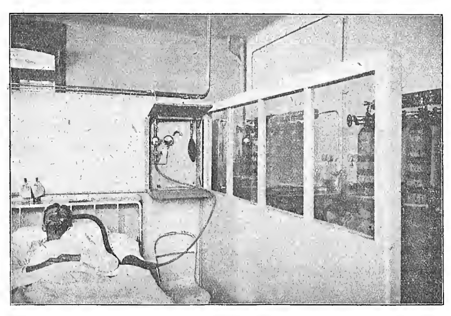
$$\text{Saturation p. 100} = \frac{\text{Capacité en } O^2 - O^2 \text{ absorbable}}{\text{Capacité en } O^2}$$

Après l'inhalation de durée variable (quinze à trente minutes), un second prélèvement permettait d'obtenir un nouveau taux de saturation et d'apprécier ainsi les effets du mélange gazeux inhalé, dont la teneur en oxygène était connue.

Parmi d'autres résultats, nous avons pu préciser :

1° Les facteurs qui « conditionnent » l'efficacité de l'oxygénothérapie chez des pulmonaires en mal d'oxygène ;

2° La valeur pratique de divers systèmes préconisés pour l'administration d'oxygène : masque du type Legendre et Nicloux, olives et sondes nasales, tente, nouveaux masques du type Marine (Héderer-André).



Vue d'un poste d'inhalation dans la salle d'oxygénothérapie de l'hôpital Sainte-Anne (fig. 2).
Au fond de la salle se trouvent les bouteilles d'oxygène et d'acide carbonique, avec leurs appareils de détente. Sur la cloison médiane court la canalisation distributrice d'oxygène et d'acide carbonique qui alimente les « pulmoxygénateurs » individuels.

III. — Discussion des résultats obtenus.

a. **Résultats cliniques. — 1° Action sur le pouls et la tension artérelle.** — L'oxygénothérapie n'influence pas la tension artérielle et ne modifie pas, d'une façon appréciable, le rythme cardiaque d'un pulmonaire, qu'il soit ou non fébricitant. Ce résultat infirme les conclusions généralement admises et confirme les constatations de H. Magne et D. Cordier, qui, chez les animaux intoxiqués par un suffocant, n'ont jamais observé le relèvement de la pression artérielle (1).

2° Action sur le rythme respiratoire. — Les troubles du rythme respiratoire (dyspnée, polypnée) ne sont pas amendés d'une manière constante ni de façon profonde.

Alors que, sur la foi des traités, nous pensions obtenir une forte réduction du nombre des mouvements respiratoires, ce nombre n'a guère diminué que de 1 à 5 par minute, au cours de polypnées oscillant autour de 30 à 40 mouvements. Dans certains cas même, nous avons observé passagèrement une augmentation paradoxale du rythme, alors que les conditions opératoires demeuraient invariables.

Nos résultats sont d'accord, une fois de plus, avec les conclusions expérimentales de Magne et Cordier qui dénoncent l'action inconstante de l'oxygène sur la dyspnée des animaux gazés, et avec les observations cliniques de Hoover citées dans leur ouvrage (2).

On ne saurait s'en étonner si l'on songe que la dyspnée d'un pulmonaire représente un phénomène complexe qui n'est pas sous la dépendance exclusive de l'anoxémie, mais qui relève aussi de causes réflexes et humorales multiples, plus ou moins solidaires : lésions du parenchyme, élévation du taux de l'acide carbonique sanguin, agents toxiques ou toxiniques, fièvre...

(1) H. MAGNE et D. CORDIER, *Les Gaz de combat*, J.-B. Baillière, Paris, 1936, p. 100.

(2) *Op. cit.*, p. 99.

3° **Action sur la cyanose.** — Il est incontestable que l'oxygénothérapie *diminue* la cyanose. Mais ce test ne donne pas toujours une indication franche, du moins chez les pulmonaires fiévreux qui, malgré un relèvement notable de la saturation de l'hémoglobine contrôlée par l'analyse du sang artériel, conservent une coloration pourprée assez trompeuse. Il y a lieu de rechercher l'atténuation de la cyanose au niveau des muqueuses labiales et buccales surtout. Chez les sujets noirs ou jaunes, c'est là une nécessité.

4° **Action sur les troubles subjectifs.** — L'administration d'oxygène améliore rapidement et remarquablement les troubles subjectifs de l'anoxye. Le malade accuse une sorte d'euphorie, une sensation de mieux-être des plus caractéristique. L'agitation, l'angoisse respiratoire, le « besoin d'air » s'atténuent et disparaissent tant que dure l'inhalation, *mais seulement lorsque l'appareil utilisé ne comporte aucune espèce de gêne pour le patient.* Avec certains systèmes qui sont mal tolérés, le bien-être du début ne se prolonge guère. Nous verrons pourquoi tout à l'heure.

En résumé, l'analyse des signes objectifs qui extériorisent l'action de l'oxygène chez un pulmonaire dont l'hématose est déficiente ne donne pas, en clinique, des indications précises pour la conduite d'un traitement. Certes, les effets du gaz sur la cyanose sont assez constants, mais nous estimons que le médecin devra se préoccuper surtout des signes subjectifs accusés par le patient. Il n'est donc pas suffisant, comme l'écrivent certains auteurs à propos de l'oxygénothérapie appliquée aux gazés du poumon, d'administrer l'oxygène jusqu'à la disparition de la cyanose seulement (1). Ce test ne donne pas de garantie pour apprécier le résultat produit, ni pour régler la *durée utile* de l'inhalation.

b. **Résultats biologiques.** — Par contre, les dosages, en série, de la saturation oxyhémoglobinée du sang artériel permettent de suivre l'effet réel de l'oxygénothérapie avec toute la rigueur désirable. Si ce contrôle ne peut passer dans la pratique courante, du moins semblait-il indispensable de l'utiliser pour apprécier, *chez de vrais malades*, la valeur d'une méthode thérapeutique que l'expérimentation a mise en évidence.

De l'ensemble de nos recherches, nous pouvons dégager les notions suivantes :

1° **Action de l'oxygène sur le taux de saturation de l'hémoglobine.** — L'oxygène, administré par les voies respiratoires au moyen d'un appareil quelconque et sous pression normale, élève plus ou moins rapidement le taux de saturation de l'hémoglobine selon son pourcentage dans le mélange respirable, et surtout selon l'importance des lésions pulmonaires.

En quinze minutes, ce taux de saturation passe par exemple de 70-75 p. 100 à 90-95 p. 100 environ chez un pneumonique anoxémié. *Mais en cas de lésions étendues* — chez deux malades notamment, atteints l'un de cancer du poumon, l'autre de granulie — *nous n'avons obtenu aucune modification de la saturation oxyhémoglobinée.* L'oxygénothérapie continue avec un très haut pourcentage de gaz pur (85 p. 100) ne modifiait pas le taux primitif. La surface utile de la membrane respiratoire, beaucoup trop réduite, se montrait incapable d'assurer l'hématose malgré l'excès de l'oxygène alvéolaire.

Voilà une observation clinique qui corrobore également les résultats de Magne et de Cordier. « Expérimentalement, écrivent ces auteurs, lorsque l'on fait respirer de l'oxygène pur à l'animal intoxiqué (par un suffocant), on constate que le taux de saturation de l'hémoglobine augmente, mais il ne peut s'élever au taux de saturation normal que si l'obstacle pulmonaire n'est pas trop important. »

L'oxygène n'est donc pas une panacée contre l'anoxye d'origine pulmonaire. Son action peut être annihilée par la présence d'une réaction inflammatoire trop accentuée du parenchyme. Il en résulte :

α. Qu'il faut, en principe, administrer l'oxygène d'une manière précoce avant l'extension des procès inflammatoires qui peuvent neutraliser son action. Cette règle devient impérative chez les gazés dont les lésions se développent progressivement et rétrocèdent de même. *Réserver l'oxygène aux agoniques, comme on le fait si fréquemment encore dans la pratique médicale, constitue un non-sens.*

β. Que, dans tous les cas où l'oxygénothérapie ne produit aucune amélioration appa-

(1) *Cf.* O. Muntsch, *Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfgaserkrankungen*, Leipzig, 1936, p. 47.

rente, il serait indiqué, avant d'attribuer l'insuccès du traitement à telle ou telle cause théorique, de contrôler le taux de saturation de l'hémoglobine. On pourrait ainsi porter un jugement précis sur l'état fonctionnel du poumon malade et asseoir même un pronostic.

2° **Durée d'action de l'oxygène.** — Nous avons constaté, au cours de cette étude, que l'*effet de l'oxygène sur la saturation de l'hémoglobine ne se prolonge pas plus de quinze minutes au maximum après l'arrêt de l'inhalation.* Il est donc illogique, au suprême degré, de préconiser le traitement discontinu, par courtes séances journalières, avec l'espérance de faire œuvre utile. Offrir de l'oxygène pendant quelques minutes, toutes les heures, à un malade qui souffre d'anoxye, c'est, pour reprendre la comparaison de J.-B.-S. Haldane, tendre de temps en temps la main à un noyé !

Qu'il s'agisse d'un gazé ou d'un pulmonaire quelconque en mal d'oxygène, *on doit donc instituer un traitement continu, tant que subsiste l'anoxémie.* Et cette nécessité conduit à maintenir l'inhalation pendant des heures et parfois pendant des jours, avec de courtes interruptions n'excédant pas dix minutes environ, de temps en temps (1). On procure ainsi une détente au malade sans nuire à son traitement.

3° **Pourcentage utile de l'oxygène dans le mélange respirable.** — A partir du moment où la perméabilité du poumon est *suffisante* pour assurer la diffusion du gaz thérapeutique — ce que les tests cliniques, avons-nous dit, ne permettent pas d'apprécier toujours d'une manière certaine — les hauts pourcentages d'oxygène sont inutiles.

On peut, dans tous les cas maniables, entretenir une bonne hématose avec des teneurs moyennes de 45 à 55 p. 100 d'oxygène *dans le masque.* Cette concentration élève le taux de saturation à un point culminant, qui n'est pas toujours le point physiologique, puisque l'état du parenchyme pulmonaire peut contrarier les échanges gazeux.

Par exemple, chez un anoxémique (pneumonie aiguë) dont le taux de saturation oxyhémoglobinée se trouve à 77 p. 100, l'administration d'un mélange renfermant 50 à 55 p 100 d'oxygène dans le masque élève le taux de saturation à 94 p. 100 en moins de quinze minutes.

Chez un autre malade (granulie), le taux de saturation fixé à 63,6 p. 100 n'atteint que 65 p. 100 au bout de quinze minutes malgré une forte concentration d'oxygène, 85 p. 100 (9 litres-minute) dans l'air respirable. Et le même résultat est obtenu avec une teneur plus faible (55 p. 100).

D'une manière générale, les hauts pourcentages d'oxygène n'ont pas, en clinique, la même nécessité que dans le traitement de certaines asphyxies aiguës (2). Mais il est bon de savoir ce que l'on administre, de *connaître le dosage* du gaz thérapeutique en utilisant des appareils convenables.

IV. — Les appareils d'inhalation.

On trouve, dans le commerce, de nombreux dispositifs pour administrer l'oxygène par les voies respiratoires. Mais jusqu'à présent — préoccupation fort légitime — leurs auteurs ou leurs constructeurs se sont appliqués, surtout, à en souligner les avantages. *Au laboratoire,* ces avantages (adaptation et étanchéité parfaites, absence de résistance, etc., pour les masques par exemple) ne font aucun doute, car ils reposent généralement sur des mesures correctes. *Au chevet du malade,* il n'en va pas toujours de même. Et pourtant c'est là seulement que l'on peut juger de la *valeur exacte* d'un appareil quelconque.

Nous avons étudié le comportement de plusieurs dispositifs tour à tour préconisés : masques, olives et sondes nasales, tentes... Voici les résultats succincts de nos observations :

1° **Masque Legendre et Nicloux.** — Ce masque, dont s'inspirent tous les autres, reste le plus connu et l'un des meilleurs modèles que l'on trouve dans le commerce. Conçu pour le traitement d'urgence des asphyxies, il remplit parfaitement son rôle.

Mais, en clinique, il détermine au bout de trente minutes environ, chez un pulmonaire

(1) L'effet passager de l'oxygène sur la saturation de l'hémoglobine a été pareillement démontré, par Mague et Cordier, chez des chiens intoxiqués avec des gaz suffocants. *Cf. op. cit.*, p. 98 et 99.

(2) *Cette remarque est également valable pour le traitement clinique des gazés pulmonaires.* Les concentrations indiquées ci-dessus suffisent dans la très grande majorité des cas. Il n'y a aucun intérêt à délivrer de plus hautes teneurs, à entretenir, par exemple, dans le masque le taux de 75 p. 100 que Muntsch considère comme une obligation. (*Die Sauerstoffkonzentration in der Maske soll nicht unter 75 p. 100 sinken. Cf.* O. MUNTSCH, *op. cit.*, p. 39, édit. 1932.)

fébricitant, une gêne incompatible avec un traitement de longue haleine. Le malade transpire, accuse des malaises, demande qu'on le démasque.

Sans qu'il y ait accumulation de CO^2 ni résistance quelconque au niveau des soupapes, l'élévation de la température, du degré hygrométrique, de la viscosité de l'atmosphère respirable explique l'intolérance que l'on constate. Et cela ne saurait surprendre si, évoquant les des *olives* « standard » convenant à toutes les narines. Un jeu devient donc nécessaire. D'autre part, obturant complètement le nez, elles obligent le patient à expirer par la bouche ou à produire un effort pour expirer à travers leurs orifices étroits. L'emploi d'une seule olive supprime cet inconvénient, mais l'expérience montre que la quantité d'oxygène utilisé (malgré un fort débit) ne suffit pas à relever le taux de saturation de l'hémoglobine.



Masque nasal H. A. 1. type Marine. (Modèle d'étude réalisé au Centre d'étude de la Marine, à Toulon) (fig. 3).

travaux de Flügge, l'on se souvient que, dans toute chambre étanche, le « confinement » relève en grande partie des mêmes causes physiques.

C'est donc l'*étanchéité* (que tant d'auteurs estiment indispensable pour un masque) qui constitue le principal défaut des appareils du type Legendre et Nicloux, *à partir du moment où l'on passe du sujet normal, ou de l'asphyxié inconscient, au malade d'hôpital* (1).

2° **Olives et sondes nasales.** — Ces dispositifs sont un peu mieux tolérés que les masques étanches. Toutefois, il est impossible de réaliser

Les *sondes nasales* en gomme, enduites de vaseline goménolée et poussées dans le cavum, ont été employées pendant la guerre par Nolf, Colard et Spehl. Elles constituaient alors un moyen de fortune que l'on ne peut recommander sans réserves. A défaut des traumatismes de la muqueuse avec nécrose que leur reprochent certains auteurs (Flandin notamment), nous avons constaté surtout qu'elles gênaient beaucoup les malades et devenaient très vite insupportables.

Le tube nasal rigide en fourchette offre les mêmes inconvénients que les olives et n'est pas mieux toléré.

3° **Tentes à oxygène.** — Nous avons utilisé, pour nos recherches, une tente à oxygène construite au Centre d'études de la marine, avec l'espérance de réaliser un modèle simple,

(1) Pour les pulmonaires anhélants et fiévreux, les dispositifs d'oxygénothérapie en circuit fermé sont insupportables, car, en dehors de la résistance qu'ils présentent aux courants respiratoires, la réaction de fixation du CO^2 dégage une chaleur qui augmente encore, fortement, les malaises du confinement.

aussi peu onéreux que possible. Cette tente permet d'obtenir, à l'équilibre, une concentration de 40 à 45 p. 100 en oxygène avec un débit de 8 litres-minute et une évacuation convenable du CO^2. Mais, là encore, à cause de l'imperméabilité de l'enceinte, les constantes physiques de l'atmosphère deviennent rapidement anormales. Au bout d'une heure environ, le malade accuse les malaises du confinement au point d'ignorer toute espèce de bien-être *malgré la présence de l'oxygène*. Si l'on s'adresse à des systèmes perfectionnés, notamment aux modèles établis, en France, par Binet et Mlle Bochet, par Arnulf..., l'on se heurte à d'autres inconvénients. Ces appareils sont d'un prix élevé (2 500 à 3 600 francs). S'ils conviennent aux cliniques, pour certains traitements spéciaux, l'on ne saurait en équiper, sans frais considérables, les grands hôpitaux permanents ni les formations sanitaires du temps de guerre où les gazés afflueront par centaines. Enfin, l'emploi de la tente nécessite une surveillance attentive. Barach a déjà signalé que le pourcentage de l'oxygène y tombait très souvent à des taux dénués de toute valeur thérapeutique, tandis que l'acide carbonique s'y élevait anormalement. Nos analyses déposent dans le même sens (1).

(1) A partir du moment où la tente, mal bordée, perd son étanchéité, le taux de l'oxygène décroît très vite. Et les malades fiévreux, agités, compromettent souvent cette étanchéité.

4° **Les masques type Marine.** — Notre but étant de réaliser un appareillage d'inhalation pratique et efficace pour le bon rendement de l'oxygénothérapie collective en temps de paix comme en temps de guerre, nous nous sommes attachés à éviter la majeure partie des inconvénients que l'on peut reprocher aux dispositifs précédents.

Le problème consistait à obtenir un *masque très simple, peu onéreux et parfaitement supporté par les malades les plus susceptibles.*





Masque naso-buccal H. A. 2. type Marine. (Modèle d'étude réalisé au Centre d'études de la Marine à Toulon) (fig. 4).

Nous avons donc recherché d'abord si, en *supprimant l'étanchéité*, on obtenait une meilleure tolérance sans perte excessive de gaz. L'expérience étant concluante, nous avons fait construire, au Centre d'études, deux prototypes en métal léger, malléable, dont les bords éversés épousent les formes correspondantes du visage et peuvent subir un modelage immédiat. Ils sont munis de deux soupapes et n'opposent aucune résistance à la respiration. Leur espace nuisible est insignifiant.

Le *premier inhalateur* : H. A. 1. (Héderer et André) est exclusivement nasal et pèse 45 grammes.

Le *second inhalateur* : H. A. 2. (Héderer et

André) est naso-buccal et ne diffère du précédent que par sa forme et ses dimensions. Il pèse 60 grammes et convient dans tous les cas où la respiration nasale du malade s'avère déficiente pour une cause quelconque (obstacle anatomique ou inflammatoire, forte dyspnée).

Dans chacun d'eux, l'atmosphère respirable renferme, à l'équilibre, 60 p. 100 d'oxygène et 0,6 p. 100 d'acide carbonique pour 5 litres-minute d'oxygène et 9 litres-minute de débit total par le pulmoxygénateur. On atteint aisément de très hautes concentrations d'oxygène (82-85 p. 100) avec 9 litres-minute de gaz. Le taux de l'acide carbonique n'excède pas 0,7 p. 100 au cours d'une inhalation clinique de longue durée.

Ces deux masques, *semi-étanches*, entièrement métalliques et facilement stérilisables, sont parfaitement acceptés par *tous* les malades, et aussi longtemps qu'on le désire. Après des heures d'inhalation ils n'entraînent aucune espèce de gêne (1). Les patients respirent à l'aise un gaz qu'il n'est besoin ni de réchauffer, ni de refroidir, ni d'humidifier.

Les masques H. A. 1 et H. A. 2, que l'on peut construire en série, à bas prix, et adapter à *tous* les appareils distributeurs d'oxygène, nous paraissent convenir aussi bien pour le traitement continu des anoxémies cliniques, pour les soins post-opératoires, que pour le traitement collectif des gazés et des blessés pulmonaires en temps de guerre (2).

V. — Conclusions.

1° Malgré les travaux qui lui sont consacrés, l'oxygénothérapie soulève encore des discussions techniques qui retardent sa vulgarisation;

2° Les auteurs de cette étude ont contrôlé l'action de l'oxygène chez de nombreux malades atteints d'affections pulmonaires anoxémiantes, afin de mettre au point une méthode pratique et efficace d'oxygénothérapie valable pour le temps de paix comme pour le temps de guerre ;

3° Au cours de leurs recherches, ils ont constaté que certains tests, généralement admis en clinique pour apprécier les effets de l'oxygène chez les pulmonaires anoxémiques, sont négatifs (relèvement de la tension artérielle et régularisation du rythme cardiaque), inconstants (disparition de la dyspnée), ou difficiles parfois à interpréter (disparition de la cyanose) ; que, exception faite pour ce dernier test recherché au niveau des muqueuses buccales, le praticien doit s'appuyer sur les *signes subjectifs* spontanément accusés par le malade, *mais à condition que l'appareil utilisé ne provoque aucune gêne* ;

4° Seule, la détermination du taux de saturation de l'hémoglobine permet de porter un jugement précis sur l'efficacité du traitement

5° Elle montre que le taux de saturation oxyhémoglobinée ne remonte vers des valeurs normales que si les lésions pulmonaires ne sont pas trop étendues ; et qu'il retombe à son niveau primitif dans les quinze minutes qui suivent l'arrêt de l'inhalation ;

6° L'oxygénothérapie doit donc être *précoce* dans les procès inflammatoires aigus (cas des intoxications par gaz caustiques surtout), et *continue* pendant toute la période critique de la maladie ;

7° Cette obligation conduit à n'utiliser, *en clinique*, que des dispositifs efficaces et parfaitement tolérés par le malade ;

8° Les auteurs ayant essayé successivement : le masque *étanche* du type Legendre et Nicloux, les divers systèmes d'intubation nasale (olives, fourchettes, sondes molles), et une tente simplifiée, ont constaté que tous ces dispositifs créaient une gêne ou des malaises incompatibles avec un traitement de longue haleine ;

9° Ils font observer que les tentes perfectionnées du commerce, en raison de leur prix de revient très élevé et de la *surveillance* qu'elles nécessitent, ne peuvent convenir aux grandes installations d'*oxygénothérapie collective* du temps de paix ni, surtout, aux exigences du temps de guerre ;

10° Les masques nasal (H. A. 1) et naso-buccal (H. A. 2) du type Marine, réalisés au laboratoire de physiologie du Centre d'études de Toulon, paraissent satisfaire à tous les besoins. Ils sont légers, malléables, entièrement métalliques, faciles à stériliser, économiques et parfaitement tolérés par les malades les plus susceptibles et les plus graves.

(1) Rappelons que, dans tout traitement continu, il est recommandé de suspendre l'inhalation pendant quelques minutes, de temps en temps, pour libérer le malade du contact permanent des appareils.

(2) Les auteurs, Héderer et André, médecins de la Marine nationale, n'ont aucune espèce d'intérêt matériel dans la construction et la vente des masques H. A. 1. et H. A. 2. Ils ont donné les prototypes aux seuls Établissements Spengler, avec mission d'en assurer la fabrication.

A PROPOS D'UN CAS DE DÉGÉNÉRESCENCE SPINO-CÉRÉBELLEUSE

(SYNDROME CÉRÉBELLEUX PROGRESSIF, NON HÉRÉDITAIRE, AVEC ARÉFLEXIE TENDINEUSE DE GUILLAIN

PAR MM.

H. ROGER, J. PAILLAS et J. BOUDOURESQUES
(Marseille)

Les corrélations pathologiques du cervelet et de la moelle sont, depuis quelques années, en complet remaniement. Des affections qui paraissaient bien classées sont aujourd'hui distraites du cadre dont elles faisaient jusqu'ici partie. Les limites de la maladie de Friedreich, par exemple, ont été revisées récemment, et ses diverses constituantes envisagées sous un angle nouveau, en particulier depuis les travaux de Mollaret (*Thèse de Paris*, 1929). Ainsi s'élaborent, à mesure que les faits anatomo-cliniques s'ajoutent les uns aux autres, de curieux syndromes dont l'étude clinique s'ébauche à peine, mais qu'un avenir prochain précisera mieux.

Parmi les plus récents, il en est un décrit par Georges Guillain (1), à l'occasion de deux observations personnelles et de quelques autres qu'il a réunies dans la littérature.

Il s'agit d' « une affection non héréditaire du système nerveux caractérisée par un syndrome cérébelleux progressif avec abolition des réflexes tendineux des membres ». Cette affection débute à l'âge moyen de la vie, vers trente à quarante ans. Elle comporte, d'une part, des signes de la série cérébelleuse portant sur la kinésie et la statique, s'accentuant progressivement et aboutissant à une impotence grave ; d'autre part, une aréflexie tendineuse. La sensibilité superficielle et profonde est toujours intacte, il n'y a pas d'hypotonie, en somme pas de signes de la série tabétique. Parfois, on constate des mouvements anormaux, un tremblement parkinsonien dans un cas de Guillain.

De ses deux observations cliniques personnelles, Guillain rapproche les faits anatomo-cliniques dus à O. Maas et H.-J. Scherer (2), à D. Noica, J. Nicolesco et F. Banu (3), à G. Marinesco, N. Jonesco-Sisesti et Th. Hornet (4).

Dans le cas de Maas et Scherer, le sujet est âgé de trente-trois ans et présente, en plus des symptômes précités, un signe de Babinski. L'examen anatomique révèle une atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, coexistant avec une dégénérescence des cordons postérieurs et des racines postérieures.

De même, l'observation de Noica, Nicolesco et Banu comporte une atrophie olivo-ponto-cérébelleuse avec dégénération cordonale postérieure, lésions disséminées des noyaux gris centraux et du cortex temporal, frontal et pariétal. Au point de vue clinique, ce cas se singularisait par l'existence de troubles psychiques (arriération mentale).

Marinesco, Jonesco-Sisesti et Th. Hornet, enfin, ont étudié une « atrophie olivo-ponto-cérébelleuse avec sclérose des cordons postérieurs ». Ces lésions s'objectivaient par « des signes cérébelleux marqués, associés à des signes de la série extra-pyramidale ».

Toutes ces observations comportent donc le même substratum anatomique, à savoir : des lésions du complexe olivo-ponto-cérébelleux et des cordons postérieurs.

Au point de vue étiologique, l'incertitude est complète : infection, intoxication, carence ? Un seul fait est certain : l'absence de réaction humorale, sanguine ou liquidienne, permet d'éliminer la syphilis. Autre point essentiel qui le différencie d'autres affections spino-cérébelleuses : le syndrome isolé par Guillain n'est ni familial, ni héréditaire.

Des observations purement cliniques de Guillain, on peut en rapprocher une personnelle, encore inédite, à laquelle cet auteur veut bien faire allusion, d'après le résumé de la présentation du malade à la Société de médecine de Marseille (séance du 13 mai 1936). En raison de la rareté de pareils faits, nous croyons utile de la publier *in extenso* avec les quelques remarques qu'elle comporte.

OBSERVATION. — Coum... Zacharie, employé des Pompes funèbres, a été examiné à la Clinique neurologique à maintes reprises, depuis 1929.

Antécédents. — Aucune affection familiale ne peut être relevée : le père est mort à 66 ans, la mère à 56 ans. Un frère est décédé de tuberculose à 45 ans, un autre âgé de 48 ans est en bonne santé, ainsi qu'une sœur âgée de 50 ans.

Il a eu deux enfants : l'un d'eux est mort tuber-

culeux, un autre (âgé de treize ans en 1937) est en parfaite santé.

Lui-même ne se souvient d'aucune maladie antérieure, en particulier aucune affection vénérienne. Il avoue un éthylisme modéré. Il a fait cinq ans de guerre, sans blessure ni maladie.

Histoire de la maladie. — Lorsqu'il nous consulte pour la première fois, le 9 septembre 1929, il est âgé de quarante ans.

Le début de l'affection, lentement progressif, remonterait à quatre ou cinq ans, s'étant manifesté par des troubles de la marche et des troubles de l'équilibre. Ils sont plus accentués depuis quelques mois. Il se plaint de tituber, même de tomber, d'avoir de la difficulté pour descendre un escalier, d'avoir des gestes beaucoup plus brusques, qui l'empêchent d'écrire ou de porter un verre à bout de bras sans le verser. A la suite d'une chute, il a été hospitalisé à l'hôpital Saint-Joseph, où l'examen du sang et du liquide céphalo-rachidien aurait été, d'après ses dires, négatif. Sa mémoire est bonne, mais son caractère est devenu plus irritable.

Ni la fatigue ni le repos n'apportent quelques modifications à son état.

L'examen montre :

1° De gros troubles de l'équilibre statique : il ne peut rester debout sans piaffer continuellement et sans redresser son tronc en lordose à la manière des myopathiques. Il n'a cependant pas de véritable Romberg. La démarche est particulière : le malade talonne, lance les jambes et élargit sa base de sustentation. Ces troubles de l'équilibre entraînent une instabilité du tronc et des membres supérieurs, caractérisée par des mouvements d'allure plus volontaire que choréique et destinés à rétablir sa statique ;

2° De légers troubles de coordination : adiadococinésie, en particulier, hypermétrie plus que dysmétrie, difficulté dans les actes délicats (se boutonner, écrire), sans signe labyrinthique (Barany de l'index normal) ;

3° Une aréflexie tendineuse des membres inférieurs sans hypotonie, sans troubles de la sensibilité superficielle ni profonde ;

4° Une dysarthrie rappelant celle de la sclérose en plaques plutôt que celle de la paralysie générale ;

5° L'absence de signes pyramidaux (pas de déficit moteur, réflexe plantaire en flexion) et pupillaires.

L'état général est excellent (poids 65 kg.) ; la réaction de Bordet-Wassermann du sang négative, l'azotémie de 0,70.

Coum... continua cependant sa profession d'agent des Pompes funèbres, transportant les corps, et, de crainte de perdre sa place, il n'accepta pas l'hospitalisation. L'examen du liquide céphalo-rachidien ne put être pratiqué.

De 1929 à 1933, il est suivi de loin en loin à la consultation neurologique. Il s'aggrave progressivement. Sa démarche devient ébrieuse, il fait des embardées : « Je marche comme un homme ivre. » Un jour, étant attablé dans un café, il n'ose se lever de crainte qu'on se moque de lui et ne le croie saoul. Cette même année, il doit quitter sa profession ; il devient planton, mais peut encore faire quelques courses. Il s'aidera d'ailleurs bientôt d'une canne.

Le 24 mars 1936, il accepte d'entrer à l'hôpital, où nous pouvons alors nous livrer à une investigation plus approfondie. La démarche est devenue de plus en plus ébrieuse ; la sensation de perdre l'équilibre est continuelle. Il doit s'appuyer souvent aux objets environnants. Il ressent parfois dans les membres inférieurs des douleurs « en étincelles », survenant indifféremment dans la station debout ou couchée. Le caractère est devenu plus irritable, bien qu'il ne s'inquiète pas outre mesure de son état. La libido est complètement supprimée.

L'examen neurologique donne les résultats suivants :

Dans l'épreuve gynécologique, les *membres inférieurs* sont agités de grandes oscillations. L'hypermétrie est marquée, non accentuée par l'occlusion des yeux ; si le malade effectue des mouvements rapides et répétés (doigt au nez, par exemple), on voit s'installer dans tous les segments du membre des mouvements choréiformes, plus syncinétiques que volontaires, de grande amplitude. La simple manœuvre de se retourner dans le lit témoigne d'une incoordination considérable. Lorsque le malade est au repos, ces mouvements disparaissent.

Il n'y a pas d'hypotonie, pas d'hyperlaxité articulaire. La force segmentaire est excellente.

La flexion forte d'une jambe sur la cuisse (talon à la fesse) détermine brusquement un triple retrait du côté opposé. La manœuvre de Pierre-Marie Foix provoque le phénomène des raccourcisseurs des deux côtés, complété par un mouvement de flexion du tronc en avant. Les réflexes de défense au pincement cutané sont violents, d'abord sur le membre excité et, rapidement après, sur le membre symétrique. Parfois, un simple frôlement cutané suffit à leur production. La limite supérieure des réflexes de défense s'arrête au cou ; le pincement cutané du bras détermine le triple retrait des membres inférieurs et celui du bras intéressé. Le réflexe cutané-plantaire se fait en flexion ; silence des orteils pour l'Oppenheim et le Gordon.

Toutes ces recherches entraînent des réponses motrices violentes et syncinétiques, avec agitation désordonnée de grande amplitude, au cours de laquelle le sujet manque tomber du lit.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis. Le réflexe de posture du jambier antérieur est inexistant à droite, normal à gauche.

Les sensibilités superficielle et profonde sont normales.

La marche se fait avec une canne, jambes écartées, avec talonnement surtout accentué à gauche. La station debout s'accompagne d'oscillations qui ne sont pas aggravées par l'occlusion des yeux ; le tronc est renversé en arrière.

Il n'y a ni pied creux, ni cypho-scoliose rachidienne.

Aux *membres supérieurs*, on constate de même de l'hypermétrie et de l'adiadococinésie dans l'épreuve des marionnettes. La manœuvre du doigt au nez, lentement effectuée, est correcte ; dans l'acte de saisir un objet, la main dépasse le but, mais ne dévie pas (hypermétrie sans dysmétrie). L'épreuve de Stewart-

Holmes est positive des deux côtés. La force musculaire est conservée dans les divers segments. Les réflexes tendineux sont faibles. La tonicité est normale. La manœuvre de l'index de Barany est correctement effectuée. La sensibilité est égale.

L'examen de la *face* ne révèle aucune anomalie; les pupilles sont égales, régulières et contractiles.

La *parole* est difficile à comprendre; scandée, un peu explosive et empâtée. Le malade fixe mal son attention; il répond souvent à côté de la question; il effectue très lentement des opérations simples. Cependant, la mémoire ne paraît pas diminuée.

Au point de vue *viscéral*, tout paraît normal. La tension artérielle est de 14,5-9.

Fond d'œil normal.

Liquide céphalo-rachidien clair; tension au Claude: 27-9; 1,4 lymphocytes par millimètre cube; albumine: 0,35 p. 1 000; réaction de Bordet-Wassermann négative. Dans le sang: Bordet-Wassermann, Hecht négatif; urée: 0,33. Pas d'albuminurie ni de glycosurie.

Le 23 octobre 1937, nous avons fait un nouvel examen. Nous n'avons constaté aucune modification importante. La marche est de plus en plus difficile: Coum... ne peut progresser dans son appartement qu'agrippé aux meubles, une canne est insuffisante; les chutes sont fréquentes. Les jambes sont écartées et le polygone de sustentation mesure au moins 1 mètre de large. L'instabilité choréiforme syncinétique des mouvements volontaires paraît un peu moins marquée. Les réflexes de défense sont toujours aussi vifs; il n'y a pas de Babinski; les réflexes tendineux sont abolis. La dysmétrie dans le « doigt au nez » et le « talon au genou » est légèrement plus accentuée, mais toujours non proportionnelle à l'instabilité statique. L'état général est excellent.

En *résumé*, un sujet, sans antécédents notables, voit s'installer vers la quarantaine un curieux syndrome comportant de l'hypermétrie sans dysmétrie ni ataxie vraie, une aréflexie tendineuse, des réflexes de défense violents et considérables, avec syncinésies choréiformes, une dysarthrie spéciale. Il n'y a ni hypotonie, ni troubles sensitifs, ni excitation pyramidale, ni troubles pupillaires, ni pied creux, ni cypho-scoliose.

En présence de ce syndrome, le premier diagnostic qui s'offre à la discussion est celui de *maladie de Friedreich*. Bien des points sont communs : l'aréflexie tendineuse, les symptômes cérébelleux et même les réflexes de défense qui peuvent s'observer dans la maladie de Friedreich. Cependant, d'autres arguments négatifs de valeur plaident contre cette hypothèse, et, tout d'abord, le caractère non familial. D'autre part, nous ne trouvons pas ici l'irritation pyramidale objectivée par le signe de Babinski, la déformation en creux de la plante du pied, la cypho-scoliose rachidienne, tous signes cardinaux que nous sommes accoutumés à reconnaître dans la maladie de Friedreich. Remarquons, par ailleurs, que le début tardif de l'affection de notre malade ne s'inscrirait pas absolument contre ce diagnostic, car Bonus a décrit, dès 1898, dans sa thèse, à propos de 19 cas, le syndrome de Friedreich d'apparition retardée dont la limite extrême se situe à vingt-cinq ans (cas de Brousse, Auscher, Musso, Bonus). Toutefois, depuis lors, Potts (*Brain*, 1906, p. 405) a publié le cas d'une famille de cinq membres où le début se serait fait entre vingt-huit et trente-six ans.

Dans notre observation, le *syndrome cérébelleux* apparaît quelque peu dissocié. On ne peut le considérer comme complet, comparé à celui qu'a noté Guillain dans ses observations.

Si nous nous reportons aux études physiologiques et, en particulier, à l'article si compréhensif que Bremer a consacré au cervelet (dans le *Traité* de Roger et Binet), nous sommes conduits à suspecter surtout l'atteinte vermienne. Autrement dit, il s'agit au premier chef d'un syndrome paléo-cérébelleux, en raison de la prédominance presque exclusive de l'ataxie statique. L'équilibre debout est perturbé (réflexes stato-toniques), ce qui explique l'existence de ces mouvements désordonnés, pseudo-choréiques, avons-nous dit, qui ne paraissent être que des mouvements compensateurs d'une fonction déréglée et destinés à retrouver l'équilibre statique. « La fonction de l'étage spinal du paléo-cervelet, dit Bremer, consiste à ajuster, à tout instant, par des inhibitions et des renforcements appropriés, suscités automatiquement par voie réflexe, le tonus réflexe de soutien des moitiés droite et gauche, antérieure et postérieure du corps, aux nécessités incessamment changeantes de l'équilibre statique des quadrupèdes devenus bipèdes que sont les oiseaux et les anthropoïdes. »

Notre syndrome paraît donc s'apparenter étroitement à l'*atrophie paléo-cérébelleuse primitive* de P.-Marie, Foix et Alajouanine, qui présente le contraste saisissant entre l'intensité des troubles de la statique et de la marche, et la conservation de la motricité volontaire isolée.

Or, notre malade offre ce même contraste entre son désordre considérable de la statique debout et dans la marche et la correction relative avec laquelle son cinétisme volontaire s'accomplit : porter le doigt au nez, le talon au genou.

Cependant, la participation néo-cérébelleuse à type cinéto-tonique est révélée par l'existence de dysarthrie, du phénomène de Stewart-Holmes, d'hypermétrie et d'adiadococinésie.

Une autre particularité, plus curieuse encore, se relève dans notre cas : l'existence de réflexes de défense prodigieusement exagérés, et ceci sans aucun autre signe de la série pyramidale. Or, nous sommes bien obligés de penser à une atteinte de la voie pyramidale, mais atteinte dissociée qui ne comporte pas de contracture, ni de Babinski. Peut-être faut-il invoquer l'existence de lésions cordonales postérieures, déjà responsables de l'aréflexie tendineuse, pour interpréter l'absence de contracture. Il se peut également que les réflexes de défense n'aient été aussi violents que parce que la perturbation cérébelleuse leur enlève toute mesure.

Remarquons encore que, dans notre cas, l'hypotonie est absente, à l'inverse des cas signalés par Guillain. Certainement, les diverses observations réunies par cet auteur ont toutes un air de famille en raison de l'association de troubles cérébelleux, de l'abolition des réflexes, sans aucune hérédité. Mais il existe pas mal de variantes : tremblement parkinsonien dans un cas de Guillain, Babinski dans le cas de Maas et Scherer, arriération mentale chez le malade de Noica, Nicolesco et Banu, de Marinesco, Jonesco et Th. Hornet.

Nous sommes de l'avis de G. Guillain qu'il y a lieu, cependant, d'établir dans un cadre clinique provisoire ces rares observations de la littérature médicale comprenant la coexistence d'un syndrome cérébelleux chronique progressif et d'une aréflexie tendineuse.

Il est bien difficile de préjuger de la nature des lésions anatomiques d'un pareil cas. Il semble bien, cependant, qu'on puisse le faire rentrer dans le groupe des « atrophies cérébelleuses acquises associées », décrit par Péron dans son rapport au Congrès des aliénistes et neurologistes (Nancy, 1937). D'après les autopsies déjà pratiquées concernant des cas comparables, cette atrophie prédomine sur le complexe olivo-ponto-cérébelleux.

Indications bibliographiques.

1. G. Guillain, Sur une affection non héréditaire du système nerveux, caractérisée par un syndrome cérébelleux progressif avec abolition des réflexes tendineux des membres (*Ann. de médecine*, juin 1937, t. XLII, n° 1, p. 102-118).

2. O. Maas et Scherer, Zur Klinik und Anatomie einiger seltener Kleinhirnerkrankungen (*Zeitsch. f. die Ges. Neurol. u. Psych.*, 1933, CXLV, p. 420-444).

3. Noica, J. Nicolesco et Banu, Contribution à l'étude de l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (*Revue neurol.*, 1936, t. II, p. 285).

4. G. Marinesco, Jonesco-Sisesti, Th. Hornet, A propos d'un cas d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse associée à des atrophies corticales, des lésions des noyaux gris centraux, des noyaux hypothalamiques ; sclérose des cordons postérieurs de la moelle et altération des ganglions rachidiens (*Congrès neurologique*, Bucarest, 1936).

ACTUALITÉS MÉDICALES

La désinfection radiothérapique des porteurs sains de bacilles de Löffler et des convalescents de diphtérie.

F. Cucchini (*Quaderni di Radiologia*, 8e année, t. I, n° 4, 1937), encouragé par les recherches de Willerber, Hickey, Kahn, etc., a traité par la radiothérapie 3 porteurs sains de bacilles de Löffler et 5 convalescents de diphtérie continuant à éliminer des bacilles ; 6 de ces malades avaient suivi sans résultats divers traitements locaux et généraux. Pour obtenir la disparition définitive des bacilles, il suffit de doses très faibles qu'on ne peut fixer *a priori*, mais qui dépendent des résultats des examens bactériologiques de contrôle ; il est absolument nécessaire d'ajouter aux irradiations sous-maxillaires centrées sur la région pharyngo-laryngée un champ nasal ; dans les 6 cas favorables, la stérilisation des exsudats a été acquise très vite : trois à six jours en général, dix au maximum ; les deux échecs sont survenus chez les 2 sujets qui n'avaient pas été traités avant la radiothérapie ; le traitement médical semble donc faciliter la stérilisation radiothérapique, soit en diminuant la résistance des bacilles, soit en augmentant le pouvoir local de défense de l'organisme.

Lucien Rouquès.

Le Gérant : Georges J.-B. Baillière. 7640-36. — Imprimerie Crété. Corbeil.